

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glivec 100 mg филмирани таблетки

Glivec 400 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Glivec 100 mg филмирани таблетки

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

Glivec 400 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Glivec 100 mg филмирани таблетки

Много тъмножълта до кафяво-оранжева филмирана таблетка, кръгла, с надпис “NVR” от едната страна и “SA” и делителна черта от другата страна.

Glivec 400 mg филмирани таблетки

Много тъмножълта до кафяво-оранжева, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “400” от едната страна и делителна черта от другата страна, с надпис “SL” на всяка от двете страни на делителната черта.

Филмираната таблетка може да бъде разделена на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Glivec е показан за лечение на

- възрастни и 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.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа или във фаза на акцелерация (ФА) или бластна криза (БК).
- 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 $\alpha$ .

Ефектът на Glivec върху резултата от костно-мозъчната трансплантация не е установен.

Glivec е показан за

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

При възрастни и педиатрични пациенти, ефективността на Glivec 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 ГИСТ и ДФСР и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с Glivec 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 различни от 400 mg и 800 mg (вж. препоръките за дозиране по-долу) са налични делими таблетки от 100 mg и от 400 mg.

Предписаната доза трябва да се приема перорално с храна и голяма чаша вода, за да се минимизира риска от стомашно-чревни оплаквания. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се приемат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се приема в два приема дневно по 400 mg, сутрин и вечер.

При пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, таблетките може да се разтворят в чаша негазирана вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се поставят в съответно количество напитка (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg, и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се стрият с лъжица. Суспензията трябва да се приеме веднага след пълното разграждане на таблетката (ите).

##### Дозировка при ХМЛ при възрастни

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

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

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

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

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

#### Дозировка при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно за деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива дневната доза да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 2 годишна възраст.

Увеличаване на дозата от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно до  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца 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 предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

#### Дозировка при Ph+ ОЛЛ при възрастни пациенти

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

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ ОЛЛ, монотерапията с Glivec в доза 600 mg/ден е безопасна, ефективна и 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно при деца с Ph+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

### Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчваната доза Glivec е  $400 \text{ mg}/\text{ден}$  при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

### Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчваната доза Glivec е  $100 \text{ mg}/\text{ден}$  при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

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

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

### Дозировка при ГИСТ

При възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени ГИСТ препоръчваната доза на Glivec е  $400 \text{ mg}/\text{ден}$ .

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

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

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

### Дозировка приДФСП

При възрастни пациенти сДФСП, препоръчваната доза на Glivec е  $800 \text{ mg}/\text{ден}$ .

### Промяна на дозата при нежелани реакции

#### Нехематологични нежелани реакции

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

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

Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

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

Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Glivec 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 Glivec до ANC ≥1 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥20 x 10<sup>9</sup>/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ДФСП (при доза 800 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на Glivec до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с Glivec на 600 mg.</li> <li>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Glivec с намалена доза 400 mg.</li> </ol>
ANC = абсолютен брой на неутрофилите <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение		

### Специални популации

#### Педиатрична популация

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, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ е много ограничен.

Безопасността и ефикасността на иматиниб при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ на възраст под 18 години не са установени в клинични изпитвания. Наличните понастоящем публикувани данни са обобщени 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 препоръчвана доза 400 mg дневно. Дозата може да се намали, ако не се понася добре (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

### Бъбречна недостатъчност

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

### Хора в старческа възраст

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

## **4.3 Противопоказания**

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

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

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

Съпътстващата употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион), може значително да понижат експозицията на Glivec, като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A4 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 Glivec (вж. точка 4.5). Нивата на тироид стимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават редовно при такива пациенти.

### Хепатотоксичност

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

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

### Задръжка на течности

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

### 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 свързани с ХЕС клетъчна дегранулация при започване на лечение с иматиниб. Докладваното състояние е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечни нежелани реакции се докладват нечесто при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

Миелодиспластичният синдром/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания могат да бъдат 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, както и при пациенти с МДС/МПЗ, свързани с високи нива на еозинофилите, преди прилагането на 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, съпътстващо с иматиниб.

### Гастроинтестинален кръвоизлив

В проучването при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастро-интестинални, така и вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). Въз основа на наличните данни не се установяват предразполагащи фактори (напр. размер на тумора, разположение на тумора и коагулационни нарушения), които да определят пациентите с ГИСТ в повишен риск за някой от двата вида кръвоизливи. Тъй като повишената васкуларизация и склонност към кървене са част от естествения клиничен ход на ГИСТ, при всички пациенти трябва да се прилагат стандартната практика и процедури за проследяване и поведение при кръвоизливи.

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

### Синдром на туморен лизис

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

## Реактивация на хепатит В

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

Преди да започнат лечение с Glivec, 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 при изследвания са положителни за HBV инфекция по време на лечението, трябва да бъдат консултирани със специалисти по чернодробни заболявания и в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Glivec, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

## Фототоксичност

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

## Тромботична микроангиопатия

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

## Лабораторни изследвания

По време на лечението с Glivec редовно трябва да се извършва определяне на броя на всички кръвни клетки. Лечението с Glivec на пациентите с ХМЛ е свързано с неутропения или тромбоцитопения. Честотата на тези цитопении, обаче, вероятно е свързана със стадия на заболяването, в който се прилага лечението, и са по-чести при пациенти с ХМЛ във фаза на акцелерация или бластна криза, в сравнение с пациентите в хронична фаза на ХМЛ. Лечението с Glivec може да се прекъсва или да се понижава дозата според препоръките в точка 4.2.

При пациентите, получаващи Glivec, редовно трябва да се следи функцията на черния дроб (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

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

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

#### Педиатрична популация

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. Подобни резултати са наблюдавани в обсервационно проучване при педиатричната популация с ОЛЛ. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Активни вещества, които могат да **повишат** плазмените концентрации на иматиниб

Веществата, които инхибират активността на цитохром Р450 изоензима СYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; противогъбични азоли, включващи кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица е наблюдавано значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната  $C_{max}$  и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), когато се прилага заедно с единична доза кетоконазол (СYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Glivec се прилага съвместно с инхибитори от групата на СYP3A4 ензимите.

#### 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 Glivec като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. При предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза 400 mg Glivec, е наблюдавано понижаване на  $C_{max}$  и  $AUC_{(0-\infty)}$  с поне 54% и 74% от съответните стойности, сравнявано с тези без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с Glivec по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава със 73%, в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на рифампицин или други силни индуктори на СYP3A4 и иматиниб.

#### Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от Glivec

Иматиниб повишава средните  $C_{max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на СYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на СYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва повишено внимание, когато Glivec се прилага със субстрати на СYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Glivec може да повиши плазмените концентрации на други метаболизиращи от СYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, т.е. статини, и т.н.).

Поради известния повишен риск от кръвене, 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* Glivec инхибира активността на цитохром Р450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиирания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{max}$  и AUC на метопролол с 23% (90% CI [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с тесен терапевтичен индекс, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* Glivec инхибира О-глюкуронидирането на парацетамол със стойност на  $K_i$  58,5 micromol/l. *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на Glivec 400 mg и парацетамол 1 000 mg. Приложение на по-високи дози Glivec и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, когато високи дози Glivec се прилагат съпътстващо с парацетамол.

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

При пациентите с Rh+ ОЛЛ има клиничен опит с едновременното приложение на Glivec 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 съпътстващата употреба с L-аспарагиназа може да се свърже с повишена хепатотоксичност (вж. точка 4.8). Следователно употребата на Glivec в комбинация изисква специални предпазни мерки.

Иматиниб може да има потенциала да забави клирънса на метотрексат, особено когато метотрексат се използва във високи дози (>500 mg/m<sup>2</sup>). Препоръчва се повишено внимание, когато Glivec се прилага съпътстващо с метотрексат.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на иматиниб при бременни жени. Има постмаркетингови съобщения за спонтанни аборти и вродени аномалии при новородени от жени, които са приемали Glivec. Въпреки че проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), потенциалният риск за плода не е известен. Glivec 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 неговият активен метаболит 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 метаболита, което предполага по-високо разпределение на метаболита в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболита, и максималния дневен прием на кърма от кърмачетата, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Glivec.

#### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи Glivec във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват, относно влиянието на Glivec върху фертилитета им, 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 повишено внимание при шофиране или работа с машини.

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

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

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

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често е наблюдавана миелосупресия при пациенти с ХМЛ, отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучването 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 гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (вж. точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога с летален изход. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) свързани с лекарството нежелани реакции и при двете показания са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са описвани предимно като периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да бъдат повлиявани с диуретици, други поддържащи мерки или чрез намаляване на дозата на Glivec.

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 се лекуват обикновено чрез временно спиране на Glivec и с диуретици, както и с други подходящи поддържащи лечебни мерки. Въпреки това, някои от тези реакции могат да са опасни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с утежнена клинична картина на плеврални изливи, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Липсват специални находки по отношение на безопасността при клиничните проучвания при деца.

### Нежелани реакции

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<i>С неизвестна 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, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия

<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 сълъзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>11*</sup> , интерстициална белодробна болест*

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много често:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Често:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечесто:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Често:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечесто:</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много често:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Често:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечесто:</i>	Пустулозен обрив, натъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булзни ерупции, паникулит <sup>12</sup>
<i>Редки:</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), обезцветяване на ноктите, ангионевротичен едем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пемфигус*
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопорфирия*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много често:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия <sup>9</sup> , артралгия, болка в костите <sup>10</sup>
<i>Често:</i>	Оток на ставите
<i>Нечесто:</i>	Ставна и мускулна скованост, остеонекроза*
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Изооставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечесто:</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>Нечесто:</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 често:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>Често:</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
<i>Нечесто:</i>	Болка в гърдите, (физическо) неразположение

<b>Изследвания</b>	
<i>Много често:</i>	Повишаване на телесното телло
<i>Често:</i>	Понижаване на телесното телло
<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
* 1 2 3 4 5 6+7 8 9 10 11 12	<p>Тези видове реакции са съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с Glivec. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми за 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-следствена връзка с експозицията на иматиниб.</p> <p>За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с ГИСТ.</p> <p>Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ.</p> <p>Въз основа на пациентогодини, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност, са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.</p> <p>Зачервяването е най-често при пациентите с ГИСТ, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с ГИСТ и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).</p> <p>Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.</p> <p>Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с ГИСТ.</p> <p>Съобщени са няколко случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза с летален изход.</p> <p>Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.</p> <p>Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ.</p> <p>Случаи с летален изход са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни съпътстващи заболявания.</p> <p>Включително еритема нодозум.</p>

#### Отклонения в лабораторните изследвания

##### Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с лека насока за по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  mg (проучване фаза I). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопениите (тромбоцитен брой  $< 50 \times 10^9/l$ ) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията), в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, степен 4 неутропения (АБН  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой  $< 10 \times 10^9/l$ ) се наблюдават съответно при 3,6% и  $< 1\%$  от пациентите. Медианата на продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици. Тези реакции обикновено могат да бъдат овладени или чрез редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с Glivec, а в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на терапията. 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 проучването при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, анемия степен 3 и 4 се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътретуморното кървене поне при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а тромбоцитопения степен 3 при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не развива тромбоцитопения степен 4. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

#### Биохимия

Значителното повишение на 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 продължителността на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението е прекратено окончателно, поради отклонение в чернодробните показатели, при по-малко от 1% от пациентите с ХМЛ. При пациентите с ГИСТ (проучване B2222) са наблюдавани повишаване на честотата на степен 3 или 4 повишение на ALT (аланин аминотрансфераза) при 6,8%, а на степен 3 или 4 повишение на AST (аспартат аминотрансфераза) при 4,8%. Повишаването на билирубина е при по-малко от 3%.

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Реактивация на хепатит В

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

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

## **4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от препоръчаната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с Glivec са били докладвани спонтанно, както 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 “показал подобрение” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

## Възрастна популация

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

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

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

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

## Педиатрична популация

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори, АТС код: L01EA01

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

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

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

#### Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на Glivec се основава на общите нива на хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи, международни, отворени, неконтролирани проучвания фаза II при пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph<sup>+</sup>) ХМЛ – при напреднало заболяване, бластна криза или във фаза на акселерация, при други Ph<sup>+</sup> левкемии или ХМЛ в хронична фаза, но с предхождаща неуспешна терапия с интерферон-алфа (IFN). Проведено е едно голямо, отворено, многоцентрово, международно рандомизирано проучване фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ. Освен това, деца са лекувани в две проучвания фаза I и в едно проучване фаза II.

При всички клинични проучвания 38-40% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години, а 10-12% от пациентите са били на възраст  $\geq 70$  години.

#### Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти

Това проучване фаза III при възрастни пациенти сравнява лечението с Glivec самостоятелно с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор (CHR) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор (МСуR) на 24-тия месец), загуба на отговор (загуба на CHR или МСуR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на Glivec, пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. В рамото с лечение с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза на IFN 5 MIU/m<sup>2</sup>/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

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

**Таблица 2 Отговори в проучване при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ (данни на 84-тия месец)**

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на CHR n (%) [95% CI]]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-тия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-тия месец (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Голям отговор на 84-тия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer exact test		
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):</b> Брой левкоцити (WBC) <10 x 10 <sup>9</sup> /l, тромбоцити <450 x 10 <sup>9</sup> /l, миелоцити + метамиелоцити <5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили <20%, липса на екстрамедуларно засягане		
<b>Критерии за цитогенетичен отговор:</b> пълен (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Големият отговор (0-35%) включва пълния и частичен отговор.		
<b>Критерии за голям молекулярен отговор:</b> понижени в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

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

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

Изчисленият процент пациенти без прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза на 84-тия месец е значително по-висок в рамото на Glivec, отколкото в рамото на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на терапия и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Изчисленият процент на преживяемост без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в рамото на Glivec и 60,6% в контролното рамо (p<0,001). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при Glivec също намалява с времето.

Общо 71 (12,8%) и 85 (15,4%) пациенти са починали съответно в групите на Glivec и на IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи съответно на Glivec и на IFN+Ara-C ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на Glivec. Ефектът от лечението с Glivec върху преживяемостта при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е бил изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на горе-изложените данни за Glivec и първичните данни от друго проучване фаза III, използващо IFN+Ara-C ( $n=325$ ) в същата дозировка. При този ретроспективен анализ се доказва превъзходството на Glivec пред IFN+Ara-C по отношение на общата преживяемост ( $p<0,001$ ); за период от 42 месеца, 47 (8,5%) от пациентите на Glivec и 63 (19,4%) от пациентите на IFN+Ara-C са починали.

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

При това проучване е разрешено повишаване на дозата от 400 mg дневно на 600 mg дневно и след това от 600 mg дневно на 800 mg дневно. След 42 месечно проследяване, 11 пациенти имат потвърдена загуба (в рамките на 4 седмици) на цитогенетичния отговор. От тези 11 пациенти, при 4 дозата е била повишена до 800 mg дневно, от които двама отново постигат цитогенетичен отговор (единият – частичен, а другият – пълен, като последният постига също молекулярен отговор), докато при 7 пациенти, при които дозата не е повишена, само при един е постигнат пълен цитогенетичен отговор. Процентът на някои нежелани реакции е по-висок при 40 пациенти, при които дозата е повишена на 800 mg дневно, в сравнение с групата пациенти преди повишаването на дозата ( $n=551$ ). Най-честите нежелани реакции включват гастроинтестинални кръвоизливи, конюнктивити и повишаване на трансaminaзите или билирубина. Други нежелани реакции са описани с еднаква или по-ниска честота.

#### Хронична фаза, неуспех от интерфероновата терапия

Лекувани са 532 възрастни с начална доза 400 mg. Пациентите са били разделени в три основни категории: хематологичен неуспех (29%), цитогенетичен неуспех (35%) или непоносимост към интерферона (36%). Пациентите са получавали предхождаща IFN терапия с медиана на продължителност 14 месеца в доза  $\geq 25 \times 10^6$  IU/седмично, всички са били в късна хронична фаза, с медиана на времето от поставяне на диагнозата 32 месеца. Първичната променлива за ефикасност в проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафази в костния мозък).

При това проучване 65% от пациентите постигат голям цитогенетичен отговор, който е пълен при 53% (потвърден в 43%) от пациентите (Таблица 3). Пълен хематологичен отговор е постигнат при 95% от пациентите.

### Фаза на акцелерация

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

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

### Миелоидна бластна криза

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

Първичната променлива за ефикасност е била честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълнен хематологичен отговор, без данни за левкемия, или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от предварително нелекуваните пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти). Честотата на отговор също е била по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Текущата оценка за медианата на преживяемост на “предварително нелекуваните” и “предварително лекуваните” пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

### Лимфобластна криза

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

**Таблица 3 Отговори в проучвания на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза, неуспех с интерферон (n=532)	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация (n=235)	Проучване 0102 38-месечни данни Миелоидна бластна криза (n=260)
	% на пациентите (CI <sub>95%</sub> )		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза (RTC)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен	53%	20%	7%
(Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	(43%) [38,6–47,2]	(16%) [11,3–21,0]	(2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup> Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):</b>                      CHR: Проучване 0110 [брой на левкоцити &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l, миелоцити + метамиелоцити &lt;5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили &lt;20%, без екстремедуларно засягане], а в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ &lt;5% и без екстремедуларно засягане]                      NEL: Същите критерии както за CHR, но ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥20 x 10<sup>9</sup>/l (само за 0102 и 0109)                      RTC: &lt;15% бласти в КМ и ПК, &lt;30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, &lt;20% базофили в ПК, без друго екстремедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).                      КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв</p> <p><b><sup>2</sup> Критерии за цитогенетичен отговор:</b>                      Големият отговор включва пълния и частичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%)</p> <p><b><sup>3</sup> Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.</b></p>			

#### Педиатрична популация

Общо 26 педиатрични пациенти на възраст <18 години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11), или ХМЛ в бластна криза, или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени в проучване фаза I с ескалация на дозата. Това са били пациенти, 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 Glivec 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 пациенти с хронична фаза на ХМЛ и с налични цитогенетични данни, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на МСyR 77%.

Общо 51 педиатрични пациенти с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, многоцентрово, с едно терапевтично рамо проучване фаза II. Пациентите са лекувани с Glivec 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на дозо-лимитираща токсичност. Лечението с Glivec води до бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с CHR 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на CHR е съпроводена с достигане на пълен цитогенетичен отговор ССyR от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор РСyR е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор МСyR 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ССyR, го достигат между 3-тия и 10-ия месец, с медиана на време до отговора 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

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

#### Клинични проучвания при Ph+ ОЛЛ

##### Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ

При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст на и над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство, предизвиква значимо по-висока честота на пълен хематологичен отговор, в сравнение с химиотерапията (96,3% спрямо 50%;  $p=0,0001$ ). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор е бил свързан и с 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 4) след индукцията, като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена на 8-ма седмица. Както се очаква, въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че пациентите с пълен молекулярен отговор и показващи минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение, както на продължителността на ремисията ( $p=0,01$ ), така и на преживяемостта без заболяване ( $p=0,02$ ).

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 4) води до честота на пълен хематологичен отговор 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване DFS и общата преживяемост OS трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с контроли от минали проучвания (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<b>Проучване ADE10</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5

<b>Проучване AAU02</b>	
Индукционна терапия ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, на 12 часа), ден 5
<b>Проучване AJP01</b>	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1 и Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (на 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5
<b>Проучване AUS01</b>	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, на 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, на 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	
Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно	

### Педиатрична популация

В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Rh+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано изпитване фаза III с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с Glivec (340 mg/m<sup>2</sup>/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Glivec е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на Glivec 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 Glivec през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на Glivec 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 Glivec (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

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

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ден, 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 ANC > 1 500 след надир i.t. метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <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 i.t. 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 ANC >1 500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	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 ANC >1 500 след надир Тройна i.t. 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
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	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 i.t. 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 ANC >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
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	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, iv): 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 ANC >1 500 след надир Тройна i.t. 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

Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	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 i.t. 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 ANC >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
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	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 i.t. 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
Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, 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 ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни на краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-вия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, p.o.): 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, p.o.): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, p.o.): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, p.o.): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрексат, i.v. = интравенозно, s.c. = подкожно, i.t. = интратекално, p.o. = перорално, i.m. = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей	

Проучване АТ07 е многоцентрично, отворено, рандомизирано, проучване фаза II/III, което включва 128 пациенти (1 до <18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността, съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Rh+ ОЛЛ.

### Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ

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

### Клинични проучвания при МДС/МПЗ

Опитът с Glivec при това показание е много ограничен и се базира на честотата на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, многоцентрово, клинично проучване фаза II (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозинкинази. Проучването е включвало 7 пациенти с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Glivec 400 mg дневно. При трима пациенти е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациенти с установени PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е варирала от 20 до 72 години.

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопротрофиеративни неоплазми с PDGFR-  $\beta$  генни пренареждания, лекувани с Glivec. 23-мата пациенти, включени в регистъра, са приемали Glivec като медианата на дневната доза е 264 mg (диапазон: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (диапазон 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, CHR се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, CCyR при 9/23 (39,1%) пациенти, а MR при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато честотата на отговор се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, честотата на отговор по отношение на CHR, CCyR и MR е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Освен това, други 24 пациенти с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациенти са били лекувани с Glivec 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали по-ниски дози. При единадесет пациенти са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациенти разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (диапазон 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациенти с PDGFR генни пренареждания (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Glivec за медиана на време 47 месеца (диапазон 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациенти са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичният и цитогенетичен отговор са били поддържани в продължение на медиана на време съответно 49 месеца (диапазон 19-60) и 47 месеца (диапазон 16-59). Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (диапазон 25-234). Прилагането на Glivec при пациенти без генетичната 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 е в диапазона от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

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

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

#### Клинични проучвания при неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ

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

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

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

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

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

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

#### Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без рецидив (RFS), определена като времето от деня на рандомизацията до деня, в който настъпва рецидив на заболяването или смърт поради някаква причина.

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

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

**Таблица 7      Обобщение на анализите за RFS от проучване Z9001, съгласно класификациите на риска на NIH и AFIP**

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

\* От целия период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

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

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

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

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

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

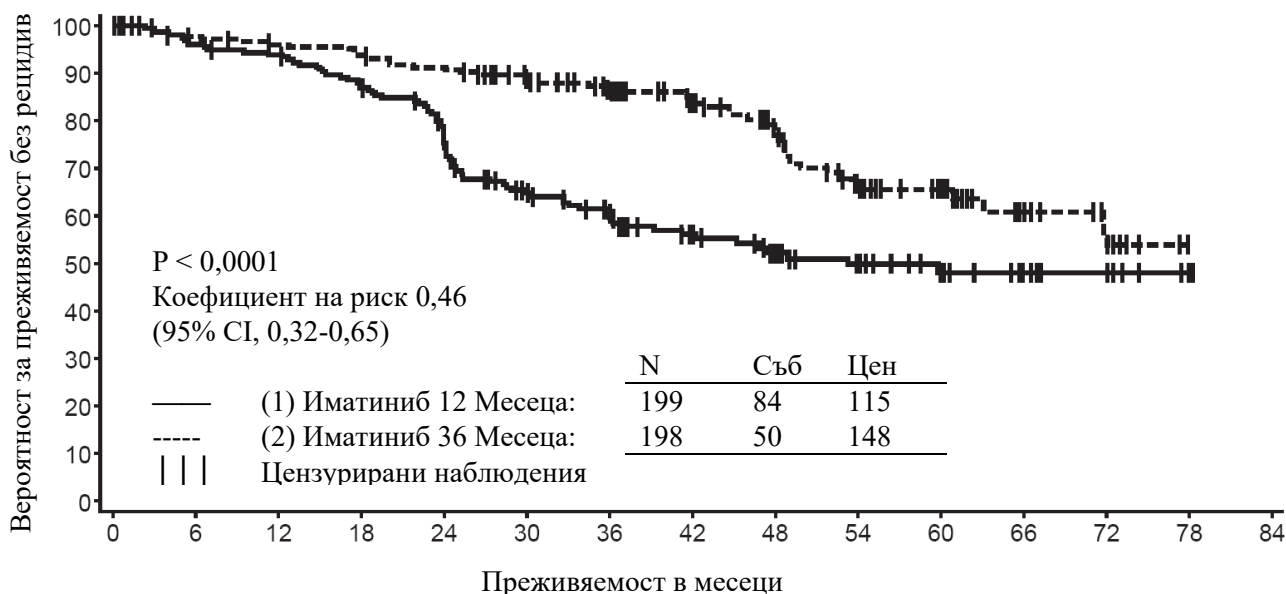
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

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

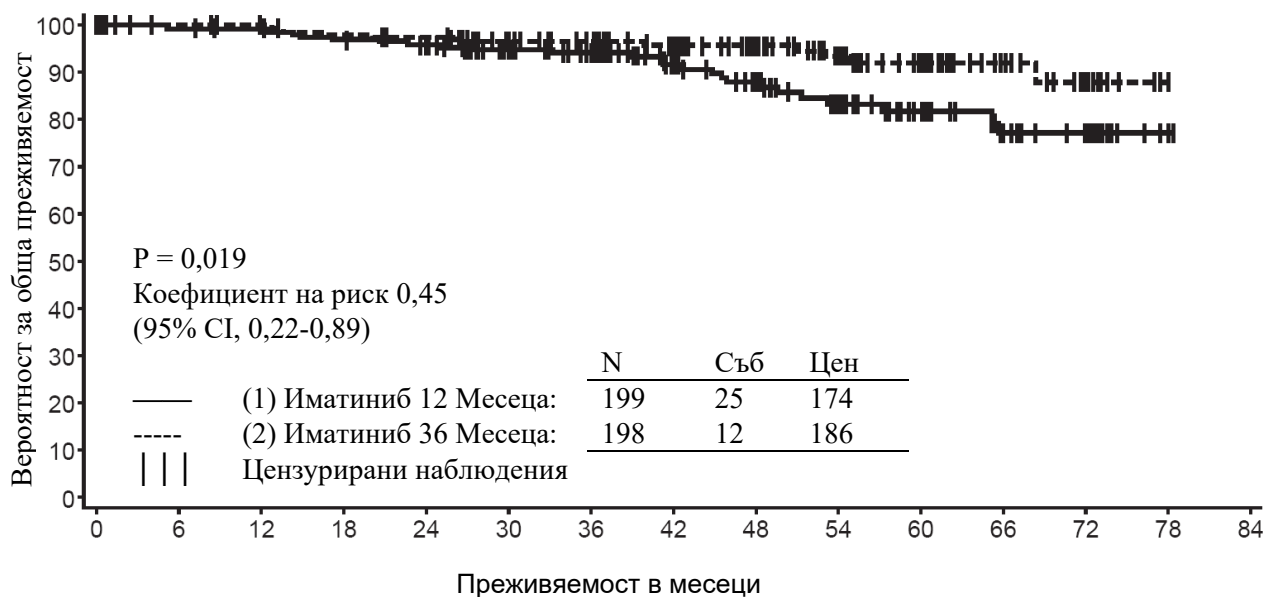
**Фигура 1** Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



Изложени на риск: Събития

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

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



Изложени на риск: Събития

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

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

## Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно отворено, многоцентрово клинично проучване фаза II (проучване B2225) включващо 12 пациенти с ДФСП, лекувани с Glivec 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП е в диапазона от 23 до 75 години; ДФСП е била метастатична, локално рецидивирала след първоначална резекционна хирургия и не се считало, че ще се поддаде на по-нататъшна резекционна хирургия по време на включване в проучването. Първичното доказателство за ефикасност се основава на честотата на обективен отговор. От 12-те включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите, впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургично лечение. Медианата на продължителността на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациенти с ДФСП, лекувани с Glivec, като тяхната възраст е в диапазона от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани или с 400 mg (4 случая), или 800 mg (1 случай) Glivec дневно. Пет пациенти отговарят, 3 пълно и 2 частично. Медианата на продължителността на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)[(q22;q13)] или нейният генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с Glivec.

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години, а иматиниб е прилаган в доза 50 mg дневно или в дози 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 Glivec

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е приблизително 95% предимно с албумина и с алфа-киселинния гликопротеин и в малка степен с липопротеин.

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

*In vitro* резултатите показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 ензим, катализиращ биотрансформацията на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуринол, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) и флуконазол ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) показват инхибиращо действие върху метаболизма на иматиниб, което може да има клинично значение.

Доказано е, че иматиниб в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на  $K_i$  в човешките чернодробни микрозоми са съответно 27, 7,5 и 7,9  $\mu$ mol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4  $\mu$ mol/l, следователно е възможно инхибирането на метаболитите от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приемани лекарства. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 ( $K_i = 34,7$   $\mu$ M). Тази стойност на  $K_i$  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 възстановяване на съединението(ята) след перорален прием на доза  $^{14}$ C-маркиран иматиниб, приблизително 81% от дозата в рамките на 7 дни се отделя във фецеса (68% от дозата) и урината (13% от дозата). Непромененият иматиниб съставлява 25% от дозата (5% в урината, 20% във фецеса), останалата част се състои от метаболити.

### Плазмена фармакокинетика

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

### Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

## Популационна фармакокинетика

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

## Фармакокинетика при деца

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 при деца 260 и 340 mg/m<sup>2</sup>/ден водят до същата експозиция като съответно дозите 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC<sub>(0-24)</sub> на ден 8 с ден 1 при доза 340 mg/m<sup>2</sup>/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след неколкостранно 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 (BSA). След коригиране за ефекта на BSA другите демографски показатели като възраст, телесно тегло и индекс на телесна маса нямат клинично значим ефект върху експозицията на иматиниб. Анализът потвърждава, че експозицията на иматиниб при педиатрични пациенти, получаващи 260 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 600 mg веднъж дневно) е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб 400 mg или 600 mg веднъж дневно.

## Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция на иматиниб, отколкото пациентите с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5- до 2-пъти, съответстващо на 1,5-кратно увеличение на плазмения AGR, към който иматиниб се свързва в голяма степен. Клирънсът на свободния иматиниб е вероятно подобен при пациентите с бъбречно нарушение и тези с нормална бъбречна функция, тъй като бъбречната екскреция представлява само малка част от пътя 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 тези с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

При 39 седмично проучване при маймуни, не е установено ниво на липса на нежелани реакции при най-ниската доза 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза 800 mg при хора, въз основа на телесната повърхност. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

Иматиниб не показва генотоксичност при изследването му *in vitro* върху бактериална клетъчна култура (тест на Ames), *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (лимфом при мишки), както и *in vivo* при микронуклеарен тест при плъхове. Положителни генотоксични ефекти за кластогенен ефект (хромозомни аберации) при иматиниб се наблюдават *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер), в присъствието на метаболитна активация. Още два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния лекарствен продукт, дават положителен тест на Ames за мутации. Единият от тези междинни продукти се позитивира също при пробата от миши лимфом.

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

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза 45 mg/kg/ден или на 14-ти, или на 15 гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между ден 0 и ден 4 след раждането е повишен. При поколение F<sub>1</sub>, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F<sub>1</sub> не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) за майките и за поколение F<sub>1</sub> е 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора 800 mg).

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

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

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 1,2 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания, са били свързани със сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокрините органи и зъбите. Най-важните промени включват сърдечна хипертрофия и дилатация, водещи до признаци на сърдечна недостатъчност при някои животни.

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие на таблетката:

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Макрогол

Талк

Хипромелоза

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Glivec 100 mg филмирани таблетки

Да не се съхранява над 30°C.

Glivec 400 mg филмирани таблетки

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

Glivec 100 mg филмирани таблетки

PVC/алуминий блистери

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

PVDC/алуминий блистери

Опаковки съдържащи 60, 120 или 180 филмирани таблетки.

Glivec 400 mg филмирани таблетки

PVDC/алуминий блистери

Опаковки съдържащи 10, 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

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

Glivec 100 mg филмирани таблетки

EU/1/01/198/007  
EU/1/01/198/008  
EU/1/01/198/011  
EU/1/01/198/012  
EU/1/01/198/014  
EU/1/01/198/015  
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg филмирани таблетки

EU/1/01/198/009  
EU/1/01/198/010  
EU/1/01/198/013

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

Дата на първо разрешаване: 07 ноември 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 07 ноември 2006 г.

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

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ 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**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Словения

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Словения

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ 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)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

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

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 100 mg филмирани таблетки  
иматиниб

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

20 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

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

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

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

EU/1/01/198/007	20 таблетки (PVC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/008	60 таблетки (PVC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/011	120 таблетки (PVC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/012	180 таблетки (PVC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/014	60 таблетки (PVDC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/015	120 таблетки (PVDC/алуминий блистери)
EU/1/01/198/016	180 таблетки (PVDC/алуминий блистери)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 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**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 100 mg таблетки  
иматиниб

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

Novartis Europharm Limited

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

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

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

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 400 mg филмирани таблетки  
иматиниб

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

10 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки

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

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

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

EU/1/01/198/009	10 таблетки
EU/1/01/198/010	30 таблетки
EU/1/01/198/013	90 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 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**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 400 mg таблетки  
иматиниб

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

Novartis Europharm Limited

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

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Glivec 100 mg филмирани таблетки Glivec 400 mg филмирани таблетки иматиниб (imatinib)

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Glivec и за какво се използва

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

#### Glivec се използва за лечение на деца и възрастни при:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** 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 определени, различни от нормалните, бели кръвни клетки (наречени миелоидни клетки), започват да се размножават неконтролируемо.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Обикновено тези бели клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните, бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Glivec потиска растежа на тези клетки.

**Glivec се използва също и 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. Glivec потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Glivec потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберианс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Glivec 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 Glivec или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Glivec**

Glivec 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 Glivec**

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

Ако това се отнася за Вас, **трябва да кажете на Вашия лекар без да приемате Glivec.**

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 Glivec:

- 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 Glivec може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- ако Ви се появят синини, имате кървене, повишена температура, умора и обърканост по време на лечението с Glivec, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия (ТМА).

Ако някое от изброените се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Glivec.**

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

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

Докато приемате Glivec, 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**

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

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

#### **Други лекарства и Glivec**

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

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци.

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

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Glivec 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 Glivec по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят, се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не кърмете по време на лечението с Glivec и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- Пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Glivec, се препоръчва да се консултират с техния лекуващ лекар.

#### **Шофиране и работа с машини**

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

### **3. Как да приемате Glivec**

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

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

Не спирайте приема на Glivec, 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 Glivec да приемате

### Употреба при възрастни

Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Glivec да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние, обичайната начална доза е **400 mg** или **600 mg**, които се приемат **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат **веднъж** дневно.

При лечение на ХМЛ и ГИСТ, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза, в зависимост от това как се повлиявате от лечението. Ако Вашата доза е 800 mg, трябва да приемате 400 mg сутрин и 400 mg вечер.

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

Доза от 400 mg може да се приема като 1 таблетка от 400 mg или 4 таблетки от 100 mg.  
Доза от 600 mg може да се приема като 1 таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg или като 1 таблетка от 400 mg плюс половин таблетка от 400 mg.

Таблетките могат да бъдат разделени наполовина като се счупят по делителната черта.

### Употреба при деца и юноши

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

### Кога и как да се приема Glivec

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

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

- Използвайте около 50 ml за всяка таблетка от 100 mg или 200 ml за всяка таблетка от 400 mg.

- Разбъркайте с лъжица, докато таблетките се разтворят напълно.
- След като таблетките се разтворят, изпийте незабавно цялото съдържание на чашата. Възможно е по чашата да останат следи от разтворените таблетки.

#### **Колко продължително да се приема Glivec**

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

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Glivec**

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Glivec**

- Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага след като си спомните. Ако е наближило времето 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. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

- Бързо покачване на теглото. Glivec може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като повишена температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Glivec 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** (може да засегнат до 1 на 100 души) **или редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
- Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
- Усещане за прималвяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане) със 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, повишена температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или повишена температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);

- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, и потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в костите и ставите (признаци на остеонекроза);
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус);
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с повишена 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, с необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций, и ниски нива на фосфор в кръвта);
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, повишена 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 и усещане за жажда, и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението);
- Хронична бъбречна недостатъчност;
- Рецидив (повторно активизиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **трябва да кажете на Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

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

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

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

- Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
- Усещане за замаяност или слабост;
- Нарушения на съня (безсъние);
- Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
- Кървене от носа;

- Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
- Сърбеж;
- Необичаен косопад или изтъняване на косата;
- Изтръпване на ръцете от китката надолу 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 в сериозна степен, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

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

- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).
- Кашлица, течащ или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещане се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже, и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;

- Вирусна инфекция като херпес;
  - Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
  - По-често уриниране;
  - Повишен апетит;
  - Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
  - Скованост в ставите и мускулите;
  - Отклонения в резултатите от лабораторни изследвания.
- Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

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

- Обърканост;
- Епизод на спазъм(ми) и намалено ниво на съзнание (гърчове);
- Промяна на цвета на ноктите.

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

- Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и долната част на ходилото, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
- Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **трябва да кажете на 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 Glivec**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“.
- Температура на съхранение
  - Glivec 100 mg филмирани таблетки: Да не се съхранява над 30°C.
  - Glivec 400 mg филмирани таблетки: Да се съхранява под 25°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат някакви признаци на отваряне.
- 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 Glivec**

- Активно вещество: иматиниб мезилат.
  - Всяка таблетка Glivec от 100 mg съдържа 100 mg иматиниб мезилат.
  - Всяка таблетка Glivec от 400 mg съдържа 400 mg иматиниб мезилат.
- Други съставки: микрокристална целулоза, кросповидон, хипромелоза, магнезиев стеарат и колоиден безводен силициев диоксид.
- Покритието на таблетката е от червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), макрогол, талк и хипромелоза.

### **Как изглежда Glivec и какво съдържа опаковката**

Glivec 100 mg филмирани таблетки са много тъмножълти до кафяво-оранжеви кръгли таблетки. Те имат надпис “NVR” от едната страна и “SA” и делителна черта от другата страна.

Glivec 400 mg филмирани таблетки са много тъмножълти до кафяво-оранжеви овални таблетки. Те имат надпис “400” от едната страна и делителна черта от другата страна, с надпис “SL” на всяка от двете страни на делителната черта.

Glivec 100 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 20, 60, 120 или 180 таблетки.

Glivec 400 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

### **Производител**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Словения

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Словения

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf.: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacéuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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