

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

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glivec 50 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бял до жълт прах в светло жълта до оранжево-жълта непрозрачна капсула с надпис “NVR SH”

## 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 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 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 протруберанс (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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични злокачествени заболявания и малигнен саркоми, според изискванията.

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум риска от дразнене на гастро-интестиналния тракт. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер. За пациентите (деца), които не могат да преглътнат капсулите съдържанието им може да се разтвори в чаша негазирана вода или ябълков сок. Тъй като проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и потенциалният риск за човешкия плод не е известен, жените в детородна възраст, които отварят капсулите, трябва да бъдат посъветвани да боравят със съдържанието предпазливо и да избягват контакта с очите и кожата или вдишването му (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измият непосредствено след боравене с отворените капсули.

##### Дозирание при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната 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 препоръчаната 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 ≥30% в кръвта или костния мозък или екстремедуларно 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.

#### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  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.

#### Дозиране 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 дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана 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 от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозиране при Ph+ОЛЛ при деца

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

### Дозирание при МДС/МПЗ

Препоръчваната доза Glivec е 400 mg/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, средната продължителност на лечението е била 47 месеца (24 дни - 60 месеца).

### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

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

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

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

### Дозирание при ГИСТ

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

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

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

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

### Дозирание при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчваната доза на Glivec е 800 mg/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 спрямо IULN Glivec трябва да се спре, докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансминазите до <2,5 пъти спрямо 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 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m<sup>2</sup>/ден.

#### *Хематологични нежелани реакции*

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 300 mg.</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 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 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<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 от 400 mg.</li> </ol>
ANC = абсолютен брой на неутрофилите <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение		

#### Специални популации

*Педиатрична употреба:* Липсва опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст и с Rh+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Опитът при деца с МДС/МПЗ, 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 описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато 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), СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СYP3A4 (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 съвместната употреба на мощни индуктори на СYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреозидизъм

Клинични случаи на хипотиреозидизъм са били докладвани при тироидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с 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 високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи 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 предпазливо.

### Пациенти със сърдечно заболяване

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

При пациенти с хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били 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 не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

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, едновременно с иматиниб.

### Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

### Тумор-лизис синдром

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

### 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 акселерация 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. точка 4.2 и 5.2).

### Педиатрична популация

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

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

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

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

##### Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на иматиниб:

Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на 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 от 400 mg Glivec е наблюдавано понижение 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 съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

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

Иматиниб повишава средните  $C_{max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако Glivec се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Glivec може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

*In vitro* Glivec инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{max}$  и AUC на метопролол с 23% (90% 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 малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* Glivec инхибира O-глюкуронирането 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 1000 mg. Приложение на по-високи дози Glivec и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози Glivec се прилагат съвместно 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 механизмът 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 едновременната 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.

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

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

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

##### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи 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 предпазливост 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 преустановяването 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 акселерация 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 проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) свързани с лекарството нежелани лекарствени 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 предимно 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 Ph+ОЛЛ, са наблюдавани преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване на трансаминазите и хипербилирубинемия. Вземайки предвид ограничената база данни за безопасност, до момента нежеланите събития, съобщавани при деца са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ ОЛЛ е силно ограничена, обаче нови събития, засягащи безопасността не са установени.

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото с 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-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки:</i>	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus
<i>С неизвестна честота:</i>	Церебрален оток*

<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести:</i>	Оток на клепачите, повишено съззене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилрубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, натъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции

<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)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много често:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Често:</i>	Оток на ставите
<i>Нечесто:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечесто:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечесто:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много често:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>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 тегло
<i>Често:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечесто:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

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

- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
- 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
- 3 Въз основа на пациентогодини, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 4 Зачервяването е най-често при пациентите с GIST, а кръвенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).
- 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 6+7 Коремна болка и стомашно-чревни кръвоизливи са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.



- 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
- 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
- 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

#### Отклонения в лабораторните изследвания

##### *Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с лека насока за по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  mg (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопении (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 от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици, съответно. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с Glivec, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на терапията. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

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

##### *Биохимия*

Значителното повишение на трансминазите ( $< 5\%$ ) или билирубина ( $< 1\%$ ) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението 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 фатален, включително и един пациент, с прием на висока доза на парацетамол.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

Опитът с дози, по-високи от 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*

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

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

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на 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 от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой бели кръвни клетки и диария.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Vcr-Abl тирозин киназата (TK), както и на няколко TK 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-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Vcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Vcr-Abl положителни клетъчни линии, както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ1 и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

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

Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и 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 (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

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

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

Рандомизирани са общо 1 106 пациента – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години. Мъжете са били 59%, а жените – 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на Glivec и 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 цел за ефективност на проучването е била свободната от прогресия преживяемост. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCgR) или при пациенти, непостижали ПХО (CHR)- повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

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

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CgR) n (%)	456(82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CgR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12.25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer exact test		
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) <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 екстремедуларно засягане		
<b>Критерии за цитогенетичен отговор:</b> пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), 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 Vcr-Ab1 транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

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

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

Процентът пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на Glivec, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на Glivec и 60,6% в контролната група (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 IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на Glivec и IFN+Ara-C, съответно ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на 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 фаза III проучване, 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 96% (93%) от пациентите с ССyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без МСyR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p<0,001$  общо,  $p=0,25$  между ССyR и PCyR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

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

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

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

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

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

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

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от “предварително нелекуваните пациенти” и 22% от “предварително лекуваните пациенти”). Честотата на отговор е 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 фаза I проучвания ( $n=10$ ). 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 Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите $CI_{95\%}$		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза – ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%

Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълнен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след  $\geq 4$  седмици):**  
ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , без екстремедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$ , без бласти в кръвта, бласти в КМ  $< 5\%$  и без екстремедуларно засягане]  
БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 20 \times 10^9/l$  (само за 0102 и 0109)  
ВХФ (RTC):  $< 15\%$  бласти в КМ и ПК,  $< 30\%$  бласти + промиелоцити в КМ и ПК,  $< 20\%$  базофили в ПК, без друго екстремедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).  
КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:**  
Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор

<sup>3</sup>Пълнен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

*Педиатрични пациенти:* Общо 26 пациенти на възраст  $< 18$  години в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени във фаза I проучване 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълнен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на ГЦО (МСуR) от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с 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 ПХО (CHR) от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО (CHR) е съпроводена с достигане на пълнен цитогенетичен отговор ПЦО (CCgR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО (PCyR) е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (МСуR) от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО (CCgR), го достигат между 3 и 10 месец, с медиана на време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glivec във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома (bcg-ab1 транслокация) хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

### Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

*Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ:* При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст 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% спр. 50%;  $p=0,0001$ ). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор 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 от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<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 ААU02</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; Ага-С 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ага-С 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ага-С 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; Ага-С 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване АJP01</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 Ага-С 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5

**Проучване AUS01**

Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ага-С 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	
Ага-С: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно	

*Педиатрични пациенти:* В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с 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, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21

<p>Интензифициращ блок 1 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Реиндукционен блок 2 (3 седмици)</p>	<p>VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (<math>45 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> болус, IV): ден 1 и 2  CPM (<math>250 \text{ mg/m}^2/\text{доза}</math> на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (<math>2500 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 4  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 5-14 или докато ANC &gt;1500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 1-7 и 15-21</p>
<p>Интезифициращ блок 2 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4</p>	<p>MTX (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 1, 29  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> PO): дни 1-5; 29-33  6-MP (<math>75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 8-28  Метотрексате (<math>20 \text{ mg/m}^2/\text{седмица}</math>, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  MESNA IV дни 29-33  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 34-43</p>

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрекат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

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

*Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). 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 пациента 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 степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Glivec 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е варирала от 20 до 72 години. Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с Glivec 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали по-ниски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца).

Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Glivec за медиана на време от 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани за медиана на време от 49 месеца (вариат 19-60) и 47 месеца (вариат 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 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 варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg Glivec дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, от изследователите са били докладвани в отделни клинични случаи подобрене в симптоматиката и другите органни нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/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 от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, пълен цитогенетичен и/или пълен молекулярен отговор.

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

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

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

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

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

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

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

#### Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

Приложението на Glivec като адювантна терапия е проучено в многоцентрово, двойно-сляпо, проспективно, плацебо контролирано фаза III проучване (Z9001), включващо 773 пациенти. Възрастта на пациентите варира от 18 до 91 години. В проучването са включени пациенти с хистологично диагностициран първичен ГИСТ, имунохистохимично експресиращ Kit протеин и с големина на тумора  $\geq 3$  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 две рамена: да получават Glivec 400 mg/ден или плацебо в продължение на една година.

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

Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив, 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]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). На първата година общата преживяемост без рецидив 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 (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

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

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

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

\* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с 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 (интервал 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизация до крайната дата), общо 83 месеца между първия рандомизиран пациент и крайната дата.

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив 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 (ОП) спрямо 12 месечното лечение с (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Таблица 8, Фигура 2).

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

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

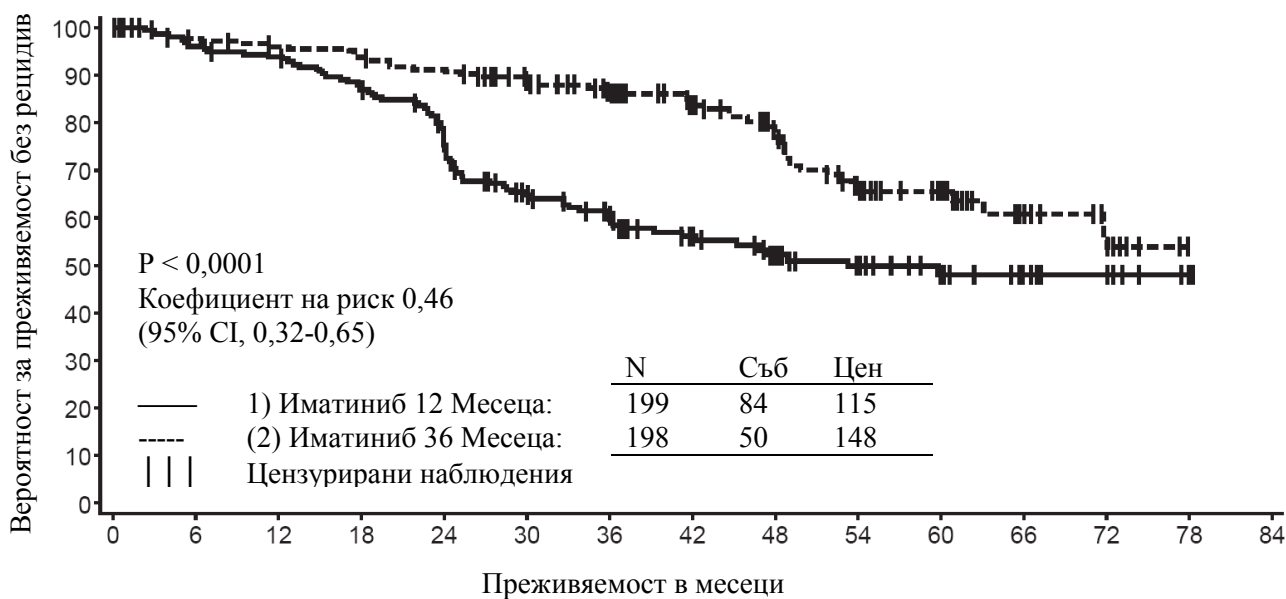
Лечението с иматиниб в продължение на 36 месеца превъзхожда 12-месечното лечение при анализ на на ИТТ популацията, т.е. включващ цялата популация от проучването. В планиран подгрупов анализ въз основа на вида на мутацията, коефициентът на риск (HR) за преживяемост без рецидив (ПБР) по време на 36-месечното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

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

	<b>12-месечно терапевтично рамо</b>	<b>36-месечно терапевтично рамо</b>
<b>ПБР</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)



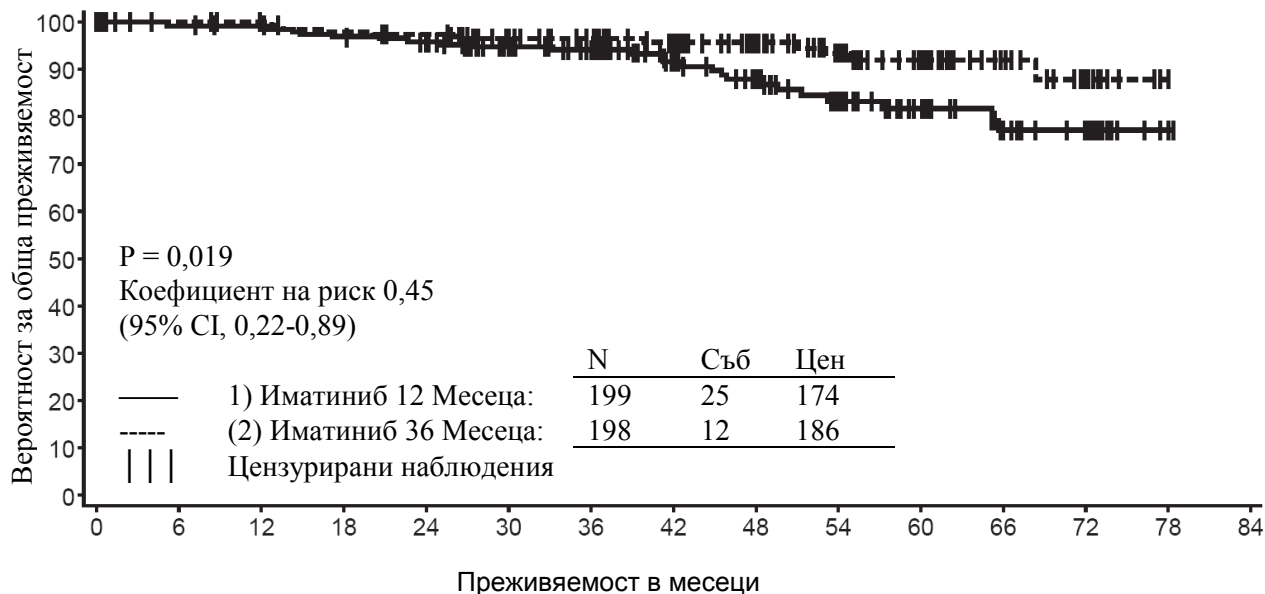
**Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITТ популация)**



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 (ITТ популация)**



Изложени на риск: Събития

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

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

### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, мултицентрово клинични проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с Glivec 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира от 23 до 75 години; ДФСП е била метастатична, локално рецидивирала след първоначална резекционна хирургия и не се счита, че ще се поддаде на по-нататъшна резекционна хирургия по време на включване в проучването. Първичното доказателство за ефикасност се основава на степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите, впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургично лечение. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациента с ДФСП, лекувани с Glivec, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) Glivec дневно. Пет (5) пациенти отговарят, 3 пълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)(q22;q13), или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с 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 и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетика на Glivec

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и 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, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за иматиниб. Свързването на N-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близко до това на изходното вещество.

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

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

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

#### Елиминиране

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

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t<sub>1/2</sub> е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е уместно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 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, ЛБ и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на албумина предизвикват понижаване на клирънса (CL/f), а по-високите нива на ЛБ водят до понижаване на CL/f. Въпреки това тези данни не са достатъчно изяснени, за да доведат до промяна на дозата. В тази група от пациенти наличието на чернодробни метастази е възможно да доведе до чернодробна недостатъчност и понижаване на метаболизма.

#### Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва малък ефект върху обема на разпределение (12% повишение при пациенти >65 години). Тази промяна не се приема за статистически значима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на иматиниб е такъв, че за пациенти с тегло 50 kg средният 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 деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания от фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m<sup>2</sup>/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC<sub>(0-24)</sub> на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m<sup>2</sup>/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след неколккратно ежедневно приложение.

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

### Нарушена органна функция

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти 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 (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път 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 (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са 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**

Капсулно съдържимо:	Микрокристална целулоза Кросповидон Магнезиев стеарат Силициев диоксид, колоиден безводен
Състав на капсулата:	Желатин Железен оксид, жълт (E172) Титанов диоксид (E171)
Надпис:	Железен оксид, червен (E172) Шеллак Соев лецитин

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

Блистери от PVC/алуминий

Опаковки, съдържащи 30 капсули.

## **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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

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

EU/1/01/198/001

## **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 <http://www.ema.europa.eu>

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glivec 100 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бял до жълт прах в оранжева до сиво-оранжева непрозрачна капсула, с надпис "NVR SP".

## 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 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 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 протруберанс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, 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 ДФСП 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични злокачествени заболявания и малигнен саркоми, според изискванията.

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум риска от дразнене на гастро-интестиналния тракт. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер. За пациентите (деца), които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието им може да се разтвори в чаша негазирана вода или ябълков сок. Тъй като проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и потенциалният риск за човешкия плод не е известен, жените в детородна възраст, които отварят капсулите, трябва да бъдат посъветвани да боравят със съдържанието предпазливо и да избягват контакта с очите и кожата или вдишването му (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измият непосредствено след боравене с отворените капсули.

##### Дозирание при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната 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 препоръчаната 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 ≥30% в кръвта или костния мозък или екстремедуларно 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.

#### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  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.

#### Дозиране 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 дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана 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 от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозиране при Ph+ОЛЛ при деца

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

#### Дозиране при МДС/МПЗ

Препоръчаната доза Glivec е 400 mg/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, средната продължителност на лечението е била 47 месеца (24 дни - 60 месеца).

### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

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

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

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

### Дозирание при ГИСТ

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

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

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

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

### Дозирание при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчваната доза на Glivec е 800 mg/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 трансаминазы >5 пъти спрямо IULN, Glivec трябва да се спре, докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансаминазите до <2,5 пъти спрямо IULN. Лечението с Glivec след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни, дозата трябва да се намали от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m<sup>2</sup>/ден.

### Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на 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 (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на 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 от 300 mg.</li></ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li></ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li><li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 (в доза от 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 понижение 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 от 400 mg.</li> </ol>
ANC = абсолютен брой на неутрофилите <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение		

#### Специални популации

*Педиатрична употреба:* Липсва опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст и с Rh+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Опитът при деца с МДС/МПЗ, 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 описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

**Хора в старческа възраст:** Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при хора в старческа възраст. Не се наблюдават никакви възрастови различия във фармакокинетиката при възрастни пациенти в условията на клинични проучвания, при които над 20% от пациентите са на възраст 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), СУР3А4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СУР3А4 (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 съвместната употреба на мощни индуктори на СУР3А4 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 високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи 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 предпазливо.

### Пациенти със сърдечно заболяване

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

При пациенти с хипереозинофилен 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 не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

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, едновременно с иматиниб.

### Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

### Тумор-лизис синдром

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

### 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. точка 4.2 и 5.2).

### Педиатрична популация

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

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

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

Веществата, които инхибират активността на цитохром Р450 изоензима СYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; противогъбични азоли като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица е наблюдавано значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната  $C_{max}$  и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (СYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако 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 от 400 mg Glivec е наблюдавано понижение 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 съвместната употреба на рифампицин или други мощни 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 CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако Glivec се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Glivec може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

*In vitro* Glivec инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{max}$  и AUC на метопролол с 23% (90% 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 малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* Glivec инхибира O-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 1000 mg. Приложение на по-високи дози Glivec и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози Glivec се прилагат съвместно 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 механизмът 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 едновременната 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.

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

### Жени с детероден потенциал

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

### Бременност

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

### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи 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 предпазливост 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 преустановяването 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 проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) свързани с лекарството нежелани лекарствени 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 предимно 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 Ph+ОЛЛ, са наблюдавани преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване на трансаминазите и хипербилирубинемия. Вземайки предвид ограничената база данни за безопасност, до момента нежеланите събития, съобщавани при деца са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ ОЛЛ е силно ограничена, обаче нови събития, засягащи безопасността не са установени.

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото с 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-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на 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 съзрзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха

<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилрубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алоpecia, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, нагъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<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)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*

<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Чести:</i>	Оток на ставите
<i>Нечести:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечести:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечести:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гърдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много чести:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>Чести:</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
<i>Нечести:</i>	Болка в гърдите, (физическо) неразположение
<b>Изследвания</b>	
<i>Много чести:</i>	Повишаване на телесното тегло
<i>Чести:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечести:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

- \* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с Glivec. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрен показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.
- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
  - 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
  - 3 Въз основа на пациентогодини, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
  - 4 Зачервяването е най-често при пациентите с GIST, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).
  - 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
  - 6+7 Коремна болка и стомашно-чревни кръвоизливи са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
  - 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
  - 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
  - 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

## Отклонения в лабораторните изследвания

### *Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с лека насока за по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  mg (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопенията (тромбоцитен брой  $< 50 \times 10^9/l$ ) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията), в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, 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 от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици, съответно. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с Glivec, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на терапията. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

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

### *Биохимия*

Значителното повишение на трансминазите ( $< 5\%$ ) или билирубина ( $< 1\%$ ) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението 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 фатален, включително и един пациент, с прием на висока доза на парацетамол.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

Опитът с дози, по-високи от 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 подобрене” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

### *Възрастна популация*

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

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

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на 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 от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой бели кръвни клетки и диария.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за 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-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии, както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

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



Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволклетъчният фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи, международни, отворени, неконтролирани проучвания във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph<sup>+</sup>) ХМЛ - бластна криза или фаза на акцелерация, 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 във фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ. Освен това, при деца са проведени две проучвания във фаза I и едно във фаза II.

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

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

Рандомизирани са общо 1 106 пациента – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години. Мъжете са били 59%, а жените – 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на Glivec и 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 цел за ефективност на проучването е била свободната от прогресия преживяемост. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCgR) или при пациенти, непостигнали ПХО (CHR)- повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

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

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CgR) n (%)	456(82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CgR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12.25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer exact test		
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) <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+ метафазни пластинки), 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> понижение в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Vcr-Ab1 транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

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

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

Процентът пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на Glivec, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на Glivec и 60,6% в контролната група (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 IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на Glivec и IFN+Ara-C, съответно ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на 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 фаза III проучване, 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 96% (93%) от пациентите с ССyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без МСyR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p<0,001$  общо,  $p=0,25$  между ССyR и PCyR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

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

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

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

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

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

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

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от “предварително нелекуваните пациенти” и 22% от “предварително лекуваните пациенти”). Честотата на отговор е 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 фаза I проучвания ( $n=10$ ). 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 Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите $CI_{95\%}$		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза – ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%

Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълнен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):**

ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити <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%, без екстремедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ <5% и без екстремедуларно засягане]

БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥20 x 10<sup>9</sup>/l (само за 0102 и 0109)

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

КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:**

Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор

<sup>3</sup>Пълнен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

*Педиатрични пациенти:* Общо 26 пациенти на възраст <18 години в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени във фаза I проучване 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълнен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на ГЦО (МСyR) от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с 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 ПХО (CHR) от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО (CHR) е съпроводена с достигане на пълнен цитогенетичен отговор ПЦО (CCgR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО (PCyR) е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (МСyR) от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО (CCgR), го достигат между 3 и 10 месец, с медиана на време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glivec във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома (bcg-abl транслокация) хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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% спр. 50%;  $p=0,0001$ ). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор 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 от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<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 ААU02</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; Ага-С 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ага-С 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ага-С 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; Ага-С 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване АJP01</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 Ага-С 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5

## Проучване AUS01

Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ага-С 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца

Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.

Ага-С: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно

*Педиатрични пациенти:* В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с 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, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21



<p>Интензифициращ блок 1 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Реиндукционен блок 2 (3 седмици)</p>	<p>VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (<math>45 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> болус, IV): ден 1 и 2  CPM (<math>250 \text{ mg/m}^2/\text{доза}</math> на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (<math>2500 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 4  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 5-14 или докато ANC &gt;1500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 1-7 и 15-21</p>
<p>Интезифициращ блок 2 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4</p>	<p>MTX (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 1, 29  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> PO): дни 1-5; 29-33  6-MP (<math>75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 8-28  Метотрексате (<math>20 \text{ mg/m}^2/\text{седмица}</math>, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  MESNA IV дни 29-33  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 34-43</p>

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрекат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

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

*Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). 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 пациента 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 степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Glivec 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е варирала от 20 до 72 години. Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с Glivec 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали по-ниски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца).

Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Glivec за медиана на време от 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани за медиана на време от 49 месеца (вариат 19-60) и 47 месеца (вариат 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 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 варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg Glivec дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, от изследователите са били докладвани в отделни клинични случаи подобрене в симптоматиката и другите органни нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/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 от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, пълен цитогенетичен и/или пълен молекулярен отговор.

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

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

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

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

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

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

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

#### Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

Приложението на Glivec като адювантна терапия е проучено в многоцентрово, двойно-сляпо, проспективно, плацебо контролирано фаза III проучване (Z9001), включващо 773 пациенти. Възрастта на пациентите варира от 18 до 91 години. В проучването са включени пациенти с хистологично диагностициран първичен ГИСТ, имунохистохимично експресиращ Kit протеин и с големина на тумора  $\geq 3$  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 две рамена: да получават Glivec 400 mg/ден или плацебо в продължение на една година.

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

Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив, 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]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). На първата година общата преживяемост без рецидив 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 (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

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

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

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

\* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с 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 (интервал 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизация до крайната дата), общо 83 месеца между първия рандомизиран пациент и крайната дата.

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив 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 (ОП) спрямо 12 месечното лечение с (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Таблица 8, Фигура 2).

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

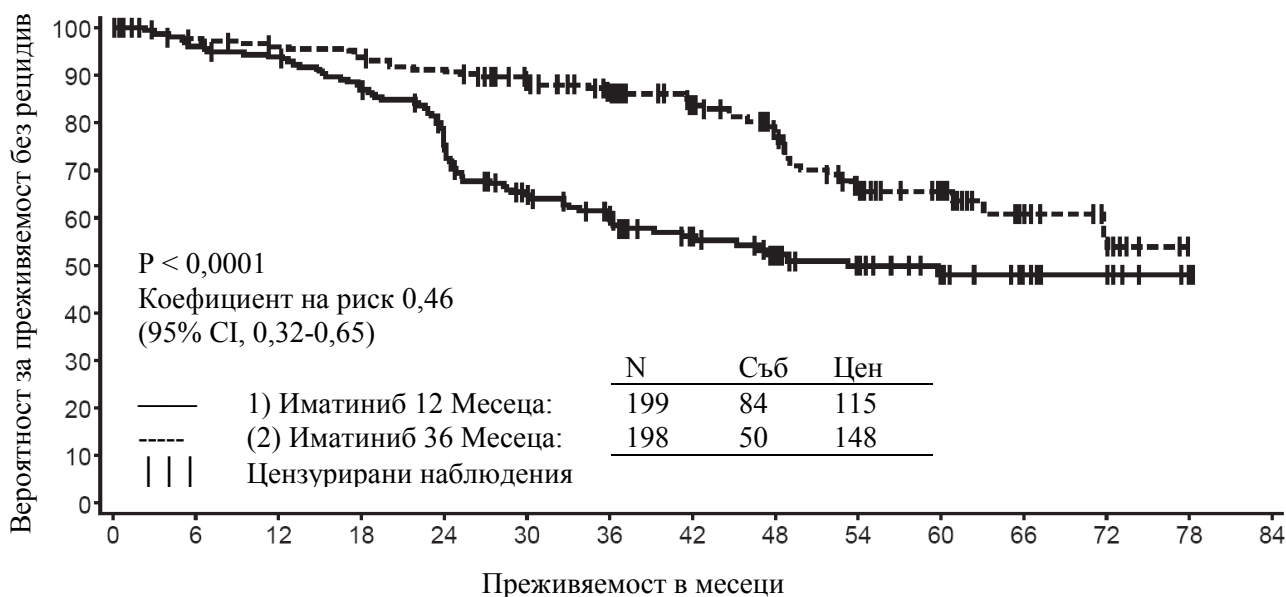
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

	<b>12-месечно терапевтично рамо</b>	<b>36-месечно терапевтично рамо</b>
<b>ПБР</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)

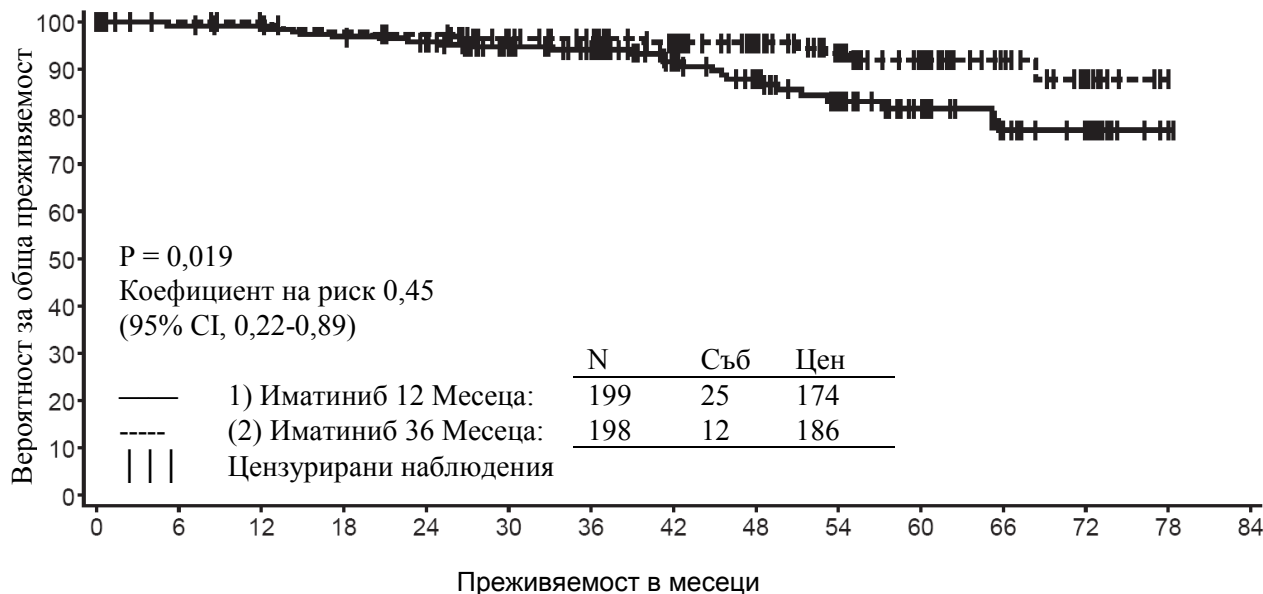
**Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITТ популация)**



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 (ITТ популация)**



Изложени на риск: Събития

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

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

### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, мултицентрово клинични проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с Glivec 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира 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 степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите, впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургично лечение. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациента с ДФСП, лекувани с Glivec, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) Glivec дневно. Пет пациенти отговарят, 3 пълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)(q22;q13), или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с 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 и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетика на Glivec

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и 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, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за иматиниб. Свързването на N-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близко до това на изходното вещество.

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



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

Доказано е, че иматиниб в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K<sub>i</sub> в човешките чернодробни микрозомни са съответно 27, 7,5 и 7,9 µmol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 µmol/l, следователно е възможно инхибирането на метирането 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<sub>i</sub>=34,7 µM). Тази стойност на K<sub>i</sub> е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

#### Елиминиране

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

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t<sub>1/2</sub> е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е уместно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 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, ЛБ и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на албумина предизвикват понижени клирънса (CL/f), а по-високите нива на ЛБ водят до понижени CL/f. Въпреки това тези данни не са достатъчно изяснени, за да доведат до промяна на дозата. В тази група от пациенти наличието на чернодробни метастази е възможно да доведе до чернодробна недостатъчност и понижаване на метаболизма.

#### Популационна фармакокинетика

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

### Фармакокинетика при деца

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

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

### Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция 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 малък част от пътя на елиминиране на иматиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

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

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

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

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

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

Иматиноиб 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 кластотоксичност (хромозомни аберации) при иматиноиб се наблюдават *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (яйчник от Китайски хамстер), в присъствието на метаболитна активация. Още два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния лекарствен продукт, дават положителен тест на Ames за мутации. Единият от тези междинни продукти се позитивира също при пробата от миши лимфом.

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

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

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

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

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти 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 (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път 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 (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са 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**

Капсулно съдържимо:	Микрокристална целулоза Кросповидон Магнезиев стеарат Силициев диоксид, колоиден безводен
Състав на капсулата:	Желатин Железен оксид, червен (E172) Железен оксид, жълт (E172) Титанов диоксид (E171)
Надпис:	Железен оксид, червен (E172) Шеллак

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

Блистери от PVC/алуминий

Опаковки съдържащи 24, 48, 96, 120 и 180 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

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

EU/1/01/198/002-006

## **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 <http://www.ema.europa.eu>

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glivec 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

## 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 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 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 протруберанс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, 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 ДФСП 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

За дози от 400 mg и повече (вж. препоръките за дозиране по-долу) е налична (неделима) таблетка 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).

##### Дозиране при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната 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 препоръчаната 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 ≥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.

#### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно за деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от  $800 \text{ mg}$ ). 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  $800 \text{ mg}$ ) 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.

#### Дозиране при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти

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

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни, е показано, че Glivec е ефикасен и безопасен, когато е прилаган в дози от  $600 \text{ mg}/\text{ден}$  в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ. Продължителността на лечението с 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 от  $600 \text{ mg}/\text{ден}$  е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозиране при Ph+ОЛЛ при деца

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

#### Дозиране при МДС/МПЗ

Препоръчаната 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, средната продължителност на лечението е била 47 месеца (24 дни - 60 месеца).



### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

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

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

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

### Дозирание при ГИСТ

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

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

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

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

### Дозирание приДФСП

При възрастни пациенти сДФСП, препоръчваната доза на Glivec е 800 mg/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 трансаминазы >5 пъти спрямо IULN, Glivec трябва да се спре, докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансаминазите до <2,5 пъти спрямо IULN. Лечението с Glivec след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни, дозата трябва да се намали от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m<sup>2</sup>/ден.

#### *Хематологични нежелани реакции*

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 300 mg.</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 (в доза от 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 понижение 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 от 400 mg.</li> </ol>
<p>ANC = абсолютен брой на неутрофилите  <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение</p>		

#### Специални популации

*Педиатрична употреба:* Липсва опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст и с Rh+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Опитът при деца с МДС/МПЗ, 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 описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато 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), СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СYP3A4 (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 съвместната употреба на мощни индуктори на СYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреозидизъм

Клинични случаи на хипотиреозидизъм са били докладвани при тироидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с 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 високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи 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 предпазливо.

### Пациенти със сърдечно заболяване

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

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

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, едновременно с иматиниб.

### Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

#### Тумор-лизис синдром

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

#### 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 акселерация 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. точка 4.2 и 5.2).

#### Педиатрична популация

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

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

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

Веществата, които инхибират активността на цитохром Р450 изоензима СYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; противогъбични азоли като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица е наблюдавано значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната  $C_{max}$  и АUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (СYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако 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 CYP3A4 (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 от 400 mg Glivec е наблюдавано понижение 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 съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

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

Иматиниб повишава средните  $C_{max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако Glivec се прилага със субстрати на CYP3A4 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 метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

*In vitro* Glivec инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{max}$  и AUC на метопролол с 23% (90% 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 малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* Glivec инхибира O-глюкуронирането 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 1000 mg. Приложение на по-високи дози Glivec и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози Glivec се прилагат съвместно 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 едновременната 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.

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

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

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

##### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи 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 предпазливост 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 преустановяването 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 проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) свързани с лекарството нежелани лекарствени 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 предимно 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 Ph+ОЛЛ, са наблюдавани преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване на трансаминазите и хипербилирубинемия. Вземайки предвид ограничената база данни за безопасност, до момента нежеланите събития, съобщавани при деца са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ ОЛЛ е силно ограничена, обаче нови събития, засягащи безопасността не са установени.

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото с 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-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите 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
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на 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>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алоpecia, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, нагъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<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)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*

<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много често:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Често:</i>	Оток на ставите
<i>Нечесто:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечесто:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<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 тегло
<i>Често:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечесто:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

- \* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с Glivec. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрен показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.
- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
  - 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
  - 3 Въз основа на пациентогодини, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
  - 4 Зачервяването е най-често при пациентите с GIST, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).
  - 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
  - 6+7 Коремна болка и стомашно-чревни кръвоизливи са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
  - 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
  - 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
  - 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

## Отклонения в лабораторните изследвания

### *Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с лека насока за по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  mg (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопениите (тромбоцитен брой  $< 50 \times 10^9/l$ ) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията), в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, 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 от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици, съответно. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с Glivec, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на терапията. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

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

### *Биохимия*

Значителното повишение на трансминазите ( $< 5\%$ ) или билирубина ( $< 1\%$ ) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението 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 фатален, включително и един пациент, с прием на висока доза на парацетамол.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

Опитът с дози, по-високи от 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 подобрене” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

### *Възрастна популация*

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

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

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансминазите.

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

### *Педиатрична популация*

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за 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-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии, както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

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

Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и 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 (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи, международни, отворени, неконтролирани проучвания във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph<sup>+</sup>) ХМЛ - бластна криза или фаза на акцелерация, 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 във фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ. Освен това, при деца са проведени две проучвания във фаза I и едно във фаза II.

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

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

Рандомизирани са общо 1 106 пациента – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години. Мъжете са били 59%, а жените – 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на Glivec и 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 цел за ефективност на проучването е била свободната от прогресия преживяемост. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCgR) или при пациенти, непостигнали ПХО (CHR)- повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

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

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CgR) n (%)	456(82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CgR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12.25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer exact test		
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) <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+ метафазни пластинки), 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> понижение в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Vcг-AbI транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

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

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

Процентът пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на Glivec, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на Glivec и 60,6% в контролната група (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 IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на Glivec и IFN+Ara-C, съответно ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на 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 фаза III проучване, 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 96% (93%) от пациентите с ССyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без МСyR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p<0,001$  общо,  $p=0,25$  между ССyR и PCyR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

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

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

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

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

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

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

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от “предварително нелекуваните пациенти” и 22% от “предварително лекуваните пациенти”). Честотата на отговор е 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 фаза I проучвания ( $n=10$ ). 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 Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите $CI_{95\%}$		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза – ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%

Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълнен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след  $\geq 4$  седмици):**  
ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , без екстремедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$ , без бласти в кръвта, бласти в КМ  $< 5\%$  и без екстремедуларно засягане]  
БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 20 \times 10^9/l$  (само за 0102 и 0109)  
ВХФ (RTC):  $< 15\%$  бласти в КМ и ПК,  $< 30\%$  бласти + промиелоцити в КМ и ПК,  $< 20\%$  базофили в ПК, без друго екстремедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).  
КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:**  
Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор

<sup>3</sup>Пълнен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

*Педиатрични пациенти:* Общо 26 пациенти на възраст  $< 18$  години в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени във фаза I проучване 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълнен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на ГЦО (МСyR) от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с 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 ПХО (CHR) от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО (CHR) е съпроводена с достигане на пълнен цитогенетичен отговор ПЦО (CCgR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО (PCyR) е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (МСyR) от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО (CCgR), го достигат между 3 и 10 месец, с медиана на време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glivec във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома (bcg-abl транслокация) хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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% спр. 50%;  $p=0,0001$ ). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор 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 от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<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 ААU02</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; Ага-С 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ага-С 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ага-С 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; Ага-С 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване АJP01</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 Ага-С 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5

### Проучване AUS01

Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ага-С 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца

Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.

Ага-С: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно

*Педиатрични пациенти:* В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с 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, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21

<p>Интензифициращ блок 1 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Реиндукционен блок 2 (3 седмици)</p>	<p>VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (<math>45 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> болус, IV): ден 1 и 2  CPM (<math>250 \text{ mg/m}^2/\text{доза}</math> на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (<math>2500 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 4  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 5-14 или докато ANC &gt;1500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 1-7 и 15-21</p>
<p>Интезифициращ блок 2 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4</p>	<p>MTX (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 1, 29  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> PO): дни 1-5; 29-33  6-MP (<math>75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 8-28  Метотрексате (<math>20 \text{ mg/m}^2/\text{седмица}</math>, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  MESNA IV дни 29-33  G-CSF (<math>5 \text{ }\mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 34-43</p>

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрекат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

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

*Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). 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 пациента 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 степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Glivec 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е варирала от 20 до 72 години. Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с Glivec 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали по-ниски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца).



Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Glivec за медиана на време от 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани за медиана на време от 49 месеца (вариат 19-60) и 47 месеца (вариат 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 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 варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg Glivec дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, от изследователите са били докладвани в отделни клинични случаи подобрене в симптоматиката и другите органни нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/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 от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, пълен цитогенетичен и/или пълен молекулярен отговор.

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

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

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

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

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

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

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

#### Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

Приложението на Glivec като адювантна терапия е проучено в многоцентрово, двойно-сляпо, проспективно, плацебо контролирано фаза III проучване (Z9001), включващо 773 пациенти. Възрастта на пациентите варира от 18 до 91 години. В проучването са включени пациенти с хистологично диагностициран първичен ГИСТ, имунохистохимично експресиращ Kit протеин и с големина на тумора  $\geq 3$  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 две рамена: да получават Glivec 400 mg/ден или плацебо в продължение на една година.

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

Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив, 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]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). На първата година общата преживяемост без рецидив 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 (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

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

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

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

\* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с 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 (интервал 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизация до крайната дата), общо 83 месеца между първия рандомизиран пациент и крайната дата.

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив 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 (ОП) спрямо 12 месечното лечение с (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Таблица 8, Фигура 2).

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

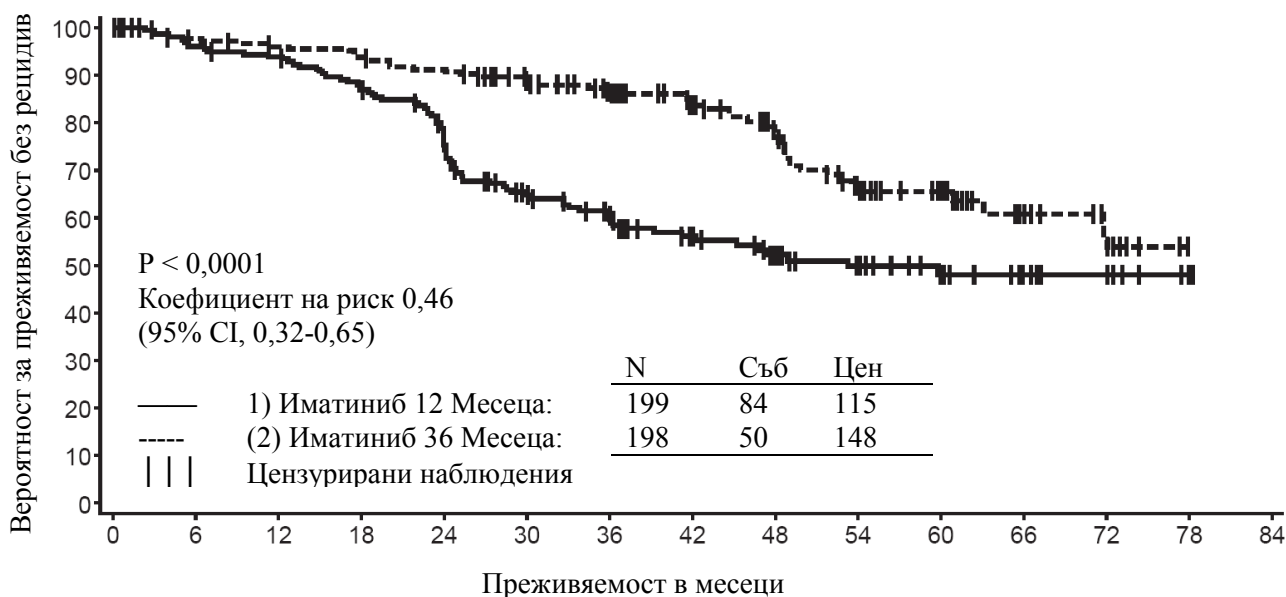
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

	<b>12-месечно терапевтично рамо</b>	<b>36-месечно терапевтично рамо</b>
<b>ПБР</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)

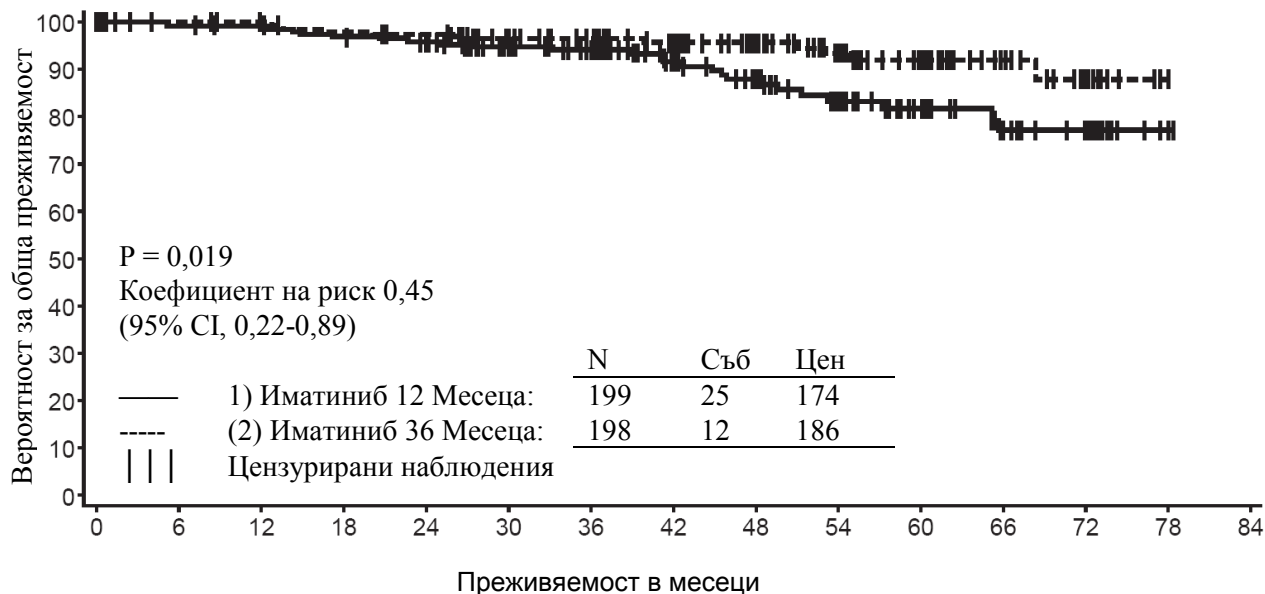
**Фигура 1** Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



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, иматиниб е прилаган както като адювантна терапия, така и при метастатични тумори в дози в интервала от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти, лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават c-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, мултицентрово клинични проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с Glivec 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира 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 степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите, впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургично лечение. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациента с ДФСП, лекувани с Glivec, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) Glivec дневно. Пет пациенти отговарят, 3 пълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)(q22;q13), или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с 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 и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетика на Glivec

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и 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, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за иматиниб. Свързването на N-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близко до това на изходното вещество.

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

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

Доказано е, че иматиниб в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K<sub>i</sub> в човешките чернодробни микросоми са съответно 27, 7,5 и 7,9 µmol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 µmol/l, следователно е възможно инхибирането на метирането 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<sub>i</sub>=34,7 µM). Тази стойност на K<sub>i</sub> е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

#### Елиминиране

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

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t<sub>½</sub> е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е уместно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 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, ЛБ и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на албумина предизвикват понижени клирънса (CL/f), а по-високите нива на ЛБ водят до понижени CL/f. Въпреки това тези данни не са достатъчно изяснени, за да доведат до промяна на дозата. В тази група от пациенти наличието на чернодробни метастази е възможно да доведе до чернодробна недостатъчност и понижаване на метаболизма.

#### Популационна фармакокинетика

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

### Фармакокинетика при деца

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

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

### Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците.

Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция 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 малък част от пътя на елиминиране на иматиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти 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 (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път 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 (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са 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

Обвивка 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**

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

PVC/алуминий блистери

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Обединено кралство

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

EU/1/01/198/007

EU/1/01/198/008

EU/1/01/198/011

EU/1/01/198/012

**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 <http://www.ema.europa.eu>

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glivec 400 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Много тъмно жълта до кафяво-оранжева, продълговата, двойно изпъкнала филмирана таблетка със скосени краища, с вдлъбнато релефно означение “glivec” от едната страна.

## 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 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 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 протруберамс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, 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 ДФСП 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

За дози, различни от 400 mg и 800 mg (вж. препоръките за дозиране по-долу) е налична делима таблетка от 100 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).

##### Дозиране при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната 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 препоръчаната 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 ≥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.

#### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  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.

#### Дозиране 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 дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана 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 от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозиране при Ph+ОЛЛ при деца

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

#### Дозиране при МДС/МПЗ

Препоръчаната доза Glivec е 400 mg/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, средната продължителност на лечението е била 47 месеца (24 дни - 60 месеца).

### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

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

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

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

### Дозирание при ГИСТ

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

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

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

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

### Дозирание при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчваната доза на Glivec е 800 mg/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 спрямо IULN, Glivec трябва да се спре, докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансминазите до <2,5 пъти спрямо 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 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m<sup>2</sup>/ден.

#### *Хематологични нежелани реакции*

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



Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 300 mg.</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на 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 (в доза от 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 от 400 mg.</li> </ol>
<p>ANC = абсолютен брой на неутрофилите  <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение</p>		

#### Специални популации

*Педиатрична употреба:* Липсва опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст и с Rh+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Опитът при деца с МДС/МПЗ, 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 описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

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

### 4.3 Противопоказания

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато 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), СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СYP3A4 (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 съвместната употреба на мощни индуктори на СYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреозидизъм

Клинични случаи на хипотиреозидизъм са били докладвани при тироидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с 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 високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи 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 предпазливо.

### Пациенти със сърдечно заболяване

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

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

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, едновременно с иматиниб.

### Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

### Тумор-лизис синдром

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

### 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 акселерация 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. точка 4.2 и 5.2).

### Педиатрична популация

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

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

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на иматиниб:

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

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

Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на 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 от 400 mg Glivec е наблюдавано понижение 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 съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

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

Иматиниб повишава средните  $C_{max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако Glivec се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Glivec може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

*In vitro* Glivec инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{max}$  и AUC на метопролол с 23% (90% 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 малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* Glivec инхибира O-глюкуронирането 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 1000 mg. Приложение на по-високи дози Glivec и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози Glivec се прилагат съвместно 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 механизмът 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 едновременната 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.

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

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

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

##### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи 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 предпазливост 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 преустановяването 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 проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) свързани с лекарството нежелани лекарствени 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 предимно 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 Ph+ОЛЛ, са наблюдавани преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване на трансаминазите и хипербилирубинемия. Вземайки предвид ограничената база данни за безопасност, до момента нежеланите събития, съобщавани при деца са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ ОЛЛ е силно ограничена, обаче нови събития, засягащи безопасността не са установени.

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото с 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-органични класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки:</i>	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus
<i>С неизвестна честота:</i>	Церебрален оток*

<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести:</i>	Оток на клепачите, повишено съззене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилрубинемия, 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, алоpecia, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечесто:</i>	Пустулозен обрив, натъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чувливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<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)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритроидестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много често:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Често:</i>	Оток на ставите
<i>Нечесто:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечесто:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечесто:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много често:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>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 тегло
<i>Често:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечесто:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

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

- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
- 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.

- 3 Въз основа на пациентогодини, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 4 Зачервяването е най-често при пациентите с GIST, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).
- 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 6+7 Коремна болка и стомашно-чревни кръвоизливи са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
- 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
- 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
- 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

### Отклонения в лабораторните изследвания

#### *Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с лека насока за по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  mg (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропенииите степен 3 или 4 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопенииите (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 от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици, съответно. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с Glivec, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на терапията. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

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

#### *Биохимия*

Значителното повишение на трансминазите ( $< 5\%$ ) или билирубина ( $< 1\%$ ) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението 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 фатален, включително и един пациент, с прием на висока доза на парацетамол.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

### **4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от 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*

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

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

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на 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 от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой бели кръвни клетки и диария.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за 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-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии, както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

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

Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволовклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и 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 ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи, международни, отворени, неконтролирани проучвания във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph<sup>+</sup>) ХМЛ - бластна криза или фаза на акцелерация, 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 във фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ. Освен това, при деца са проведени две проучвания във фаза I и едно във фаза II.

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

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

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

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

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CgR) n (%)	456(82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CgR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)

<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12.25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer exact test		
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) <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+ метафазни пластинки), 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> понижение в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Vcg-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

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

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

Процентът пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на Glivec, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на Glivec и 60,6% в контролната група (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 IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на Glivec и IFN+Ara-C, съответно (p=0,073, log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на 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 фаза III проучване, 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 96% (93%) от пациентите с CCyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без MCyR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p < 0,001$  общо,  $p = 0,25$  между CCyR и PCyR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

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

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

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

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

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

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

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от “предварително нелекуваните пациенти” и 22% от “предварително лекуваните пациенти”). Честотата на отговор е 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 фаза I проучвания ( $n=10$ ). 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 Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите $CI_{95\%}$		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза – ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%

Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълнен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след  $\geq 4$  седмици):**  
ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , без екстремедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$ , без бласти в кръвта, бласти в КМ  $< 5\%$  и без екстремедуларно засягане]  
БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 20 \times 10^9/l$  (само за 0102 и 0109)  
ВХФ (RTC):  $< 15\%$  бласти в КМ и ПК,  $< 30\%$  бласти + промиелоцити в КМ и ПК,  $< 20\%$  базофили в ПК, без друго екстремедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).  
КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:**  
Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор

<sup>3</sup>Пълнен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

*Педиатрични пациенти:* Общо 26 пациенти на възраст  $< 18$  години в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени във фаза I проучване 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 от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълнен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на ГЦО (МСyR) от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с 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 ПХО (CHR) от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО (CHR) е съпроводена с достигане на пълнен цитогенетичен отговор ПЦО (CCgR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО (PCyR) е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (МСyR) от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО (CCgR), го достигат между 3 и 10 месец, с медиана на време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glivec във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома (bcg-abl транслокация) хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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% спр. 50%;  $p=0,0001$ ). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор 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 от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<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 ААU02</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; Ага-С 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ага-С 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ага-С 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; Ага-С 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване АJP01</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 Ага-С 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5

### Проучване AUS01

Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ага-С 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	
Ага-С: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно	

*Педиатрични пациенти:* В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с 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, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21

<p>Интензифициращ блок 1 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Реиндукционен блок 2 (3 седмици)</p>	<p>VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (<math>45 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> болус, IV): ден 1 и 2  CPM (<math>250 \text{ mg/m}^2/\text{доза}</math> на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (<math>2500 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 4  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 5-14 или докато ANC &gt;1500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 1-7 и 15-21</p>
<p>Интезифициращ блок 2 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  MESNA (<math>150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, IV): дни 22-26  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 27-36 или докато ANC &gt;1500 след надир  ARA-C (<math>3 \text{ g/m}^2</math>, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (<math>6000 \text{ IUnits/m}^2</math>, IM): ден 44</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4</p>	<p>MTX (<math>5 \text{ g/m}^2</math> в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (<math>75 \text{ mg/m}^2</math> на 36-ти час, IV; <math>15 \text{ mg/m}^2</math> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (<math>1,5 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 1, 29  DEX (<math>6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math> PO): дни 1-5; 29-33  6-MP (<math>75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}</math>, PO): дни 8-28  Метотрексате (<math>20 \text{ mg/m}^2/\text{седмица}</math>, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (<math>100 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  CPM (<math>300 \text{ mg/m}^2</math>, IV): дни 29-33  MESNA IV дни 29-33  G-CSF (<math>5 \text{ } \mu\text{g/kg}</math>, SC): дни 34-43</p>

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрекат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрекат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

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

*Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). 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 пациента 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 степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Glivec 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е варирала от 20 до 72 години. Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с Glivec 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали по-ниски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца).



Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Glivec за медиана на време от 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани за медиана на време от 49 месеца (вариат 19-60) и 47 месеца (вариат 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 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 варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на Glivec при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg Glivec дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, от изследователите са били докладвани в отделни клинични случаи подобрене в симптоматиката и другите органни нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/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 от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, пълен цитогенетичен и/или пълен молекулярен отговор.

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

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

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

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

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

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

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

#### Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

Приложението на Glivec като адювантна терапия е проучено в многоцентрово, двойно-сляпо, проспективно, плацебо контролирано фаза III проучване (Z9001), включващо 773 пациенти. Възрастта на пациентите варира от 18 до 91 години. В проучването са включени пациенти с хистологично диагностициран първичен ГИСТ, имунохистохимично експресиращ Kit протеин и с големина на тумора  $\geq 3$  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 две рамена: да получават Glivec 400 mg/ден или плацебо в продължение на една година.

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

Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив, 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]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). На първата година общата преживяемост без рецидив 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 (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

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

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

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

\* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с 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 (интервал 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизация до крайната дата), общо 83 месеца между първия рандомизиран пациент и крайната дата.

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с Glivec значимо удължава преживяемостта без рецидив 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 (ОП) спрямо 12 месечното лечение с (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Таблица 8, Фигура 2).

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

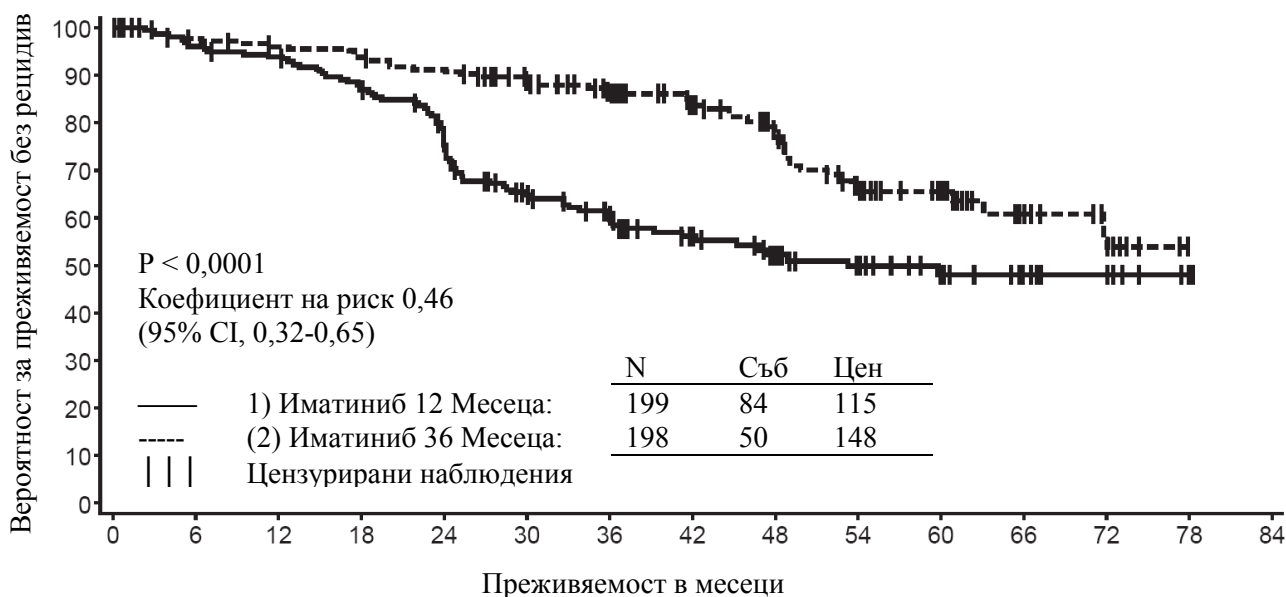
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

	<b>12-месечно терапевтично рамо</b>	<b>36-месечно терапевтично рамо</b>
<b>ПБР</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)

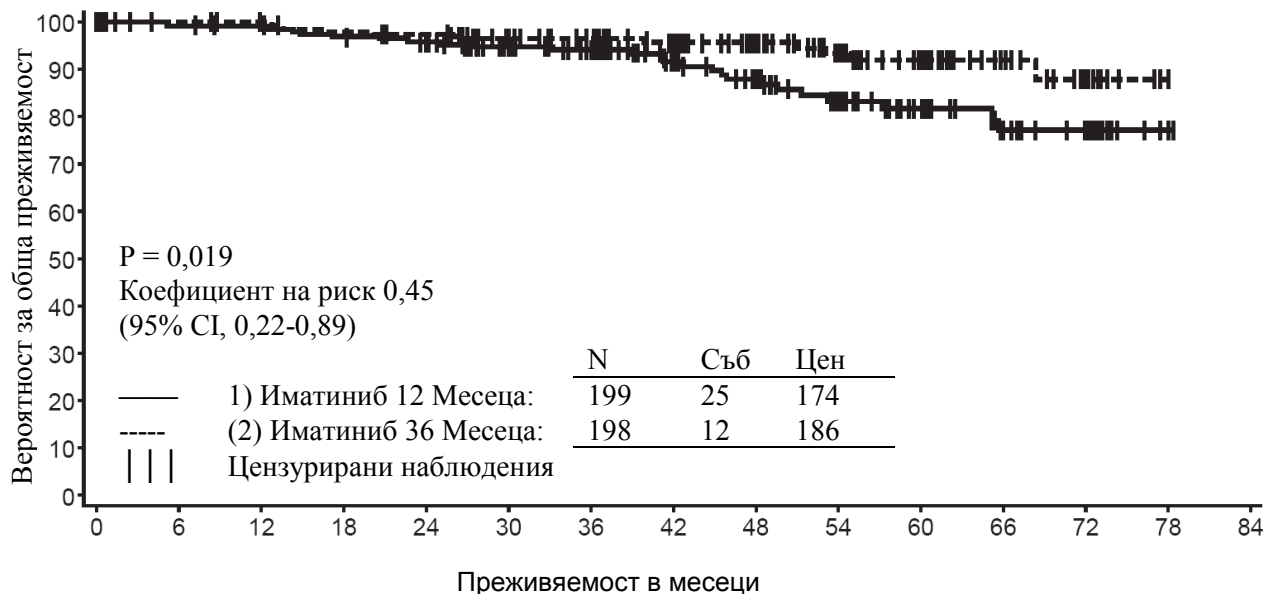
**Фигура 1** Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITТ популация)



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 (ITТ популация)



Изложени на риск: Събития

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

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

### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, мултицентрово клинични проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с Glivec 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира 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 степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите, впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургично лечение. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациента с ДФСП, лекувани с Glivec, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) Glivec дневно. Пет пациенти отговарят, 3 пълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)(q22;q13), или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с 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 и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Фармакокинетика на Glivec

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и 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, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за иматиниб. Свързването на N-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близко до това на изходното вещество.

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

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

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

#### Елиминиране

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

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t<sub>1/2</sub> е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е уместно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 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, ЛБ и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на албумина предизвикват понижени клирънса (CL/f), а по-високите нива на ЛБ водят до понижени CL/f. Въпреки това тези данни не са достатъчно изяснени, за да доведат до промяна на дозата. В тази група от пациенти наличието на чернодробни метастази е възможно да доведе до чернодробна недостатъчност и понижаване на метаболизма.

#### Популационна фармакокинетика

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

#### Фармакокинетика при деца

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания от фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m<sup>2</sup>/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти.

Сравняването на  $AUC_{(0-24)}$  на 8-ия и 1-ия ден при дози от  $340 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след неколkokратно ежедневно приложение.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания лекувани с иматиниб), клирънсът на иматиниб се увеличава с увеличаване на телесната повърхност. След коригиране за ефекта на телесната повърхност останалите демографски показатели като възраст, телесно тегло и индекс на телесна маса нямат клинично значим ефект върху експозицията на иматиниб. Анализът потвърждава, че експозицията на иматиниб при педиатрични пациенти, получаващи  $260 \text{ mg/m}^2$  веднъж дневно (без да се превишават  $400 \text{ mg}$  веднъж дневно) или  $340 \text{ mg/m}^2$  веднъж дневно (без да се превишават  $600 \text{ mg}$  веднъж дневно) е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб  $400 \text{ mg}$  или  $600 \text{ mg}$  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 малък част от пътя на елиминиране на иматиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти 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 (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път 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 (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са 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

Обвивка 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**

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

PVDC/алуминий блистери

Опаковки съдържащи 10, 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Обединено кралство

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

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 <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

## **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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

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 при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

### **• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Да създаде обсервационен регистър, събиращ данни за ефикасността и безопасността при новодиагностицирани педиатрични пациенти с Ph+ остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), лекувани с химиотерапия + иматиниб ± трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT). Подаване на окончателен доклад от проучването.	31.12.2020 г.

**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 50 mg твърди капсули  
Иматиниб

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

Всяка капсула съдържа 50 mg иматиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

30 твърди капсули

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

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

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

EU/1/01/198/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 50 mg

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 50 mg капсули  
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 100 mg твърди капсули  
Иматиниб

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

24 твърди капсули  
48 твърди капсули  
96 твърди капсули  
120 твърди капсули  
180 твърди капсули

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

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

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

EU/1/01/198/002	24 капсули
EU/1/01/198/003	48 капсули
EU/1/01/198/004	96 капсули
EU/1/01/198/005	120 капсули
EU/1/01/198/006	180 капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 100 mg

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glivec 100 mg капсули  
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 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 ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

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

EU/1/01/198/007	20 таблетки
EU/1/01/198/008	60 таблетки
EU/1/01/198/011	120 таблетки
EU/1/01/198/012	180 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 100 mg



**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**

**ДАННИ, 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 ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се използва само, както е указано от лекаря.

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено кралство

**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**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glivec 400 mg

**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 50 mg твърди капсули Иматиниб (Imatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява 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.
- **Хиперезинофилен 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 горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте 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 някое от горенаписаните се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Glivec.**

**По време на лечението с Glivec информирайте незабавно 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 Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, 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**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), включително и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на 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.

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

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

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- 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.
- Не кърмете по време на лечението с Glivec.
- 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 капсули Glivec да вземате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 8 капсули **веднъж** дневно.
  - **600 mg**, които се приемат като 12 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 8 капсули **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 (16 капсули), трябва да приемате 8 капсули сутрин и 8 капсули вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 12 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 8 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**  
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 2 капсули **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 8 капсули **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**  
Дозата от 800 mg (16 капсули), трябва да се приема като 8 капсули сутрин и 8 капсули вечер.

### Употреба при деца и юноши

Лекарят ще Ви каже колко капсули 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.
- **Поглъщайте капсулите цели с пълна чаша вода.** Не отваряйте или размачквайте капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
- Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с негазирана вода или ябълков сок.
- Ако сте жена, която е бременна или може да забременее и се опитвате да отворите капсулите, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

### **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 капсули, 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 дошло време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- След това продължете по нормалната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

- Бързо покачване на теглото. Glivec може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. 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), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кръвене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гръдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението).

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

## Други нежелани реакции могат да включват:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Съобщаване на нежелани реакции

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

## 5. Как да съхранявате Glivec

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Glivec

- Активното вещество е иматиниб мезилат. Всяка капсула Glivec съдържа 50 mg иматиниб мезилат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен. Капсулата е съставена от желатин, жълт железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171). Масилото е съставено от червен железен оксид (E172), шеллак, соев лецитин.

### Как изглежда Glivec и какво съдържа опаковката

Glivec 50 mg капсули са светло-жълти до оранжево-жълти капсули с надпис "NVR SH". Те съдържат бял до жълт прах.

Предоставят се в опаковки, съдържащи 30 капсули.

### Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено Кралство

### Производител

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 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

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

### България

Novartis Pharma Services Inc.  
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. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

### Danmark

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### Nederland

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

### Eesti

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

### Norge

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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 hf.  
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**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**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 Farmacêuticos, 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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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

## Листовка: информация за потребителя

### Glivec 100 mg твърди капсули Иматиниб (Imatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява 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.
- **Хиперезинофилен 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 горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте 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 някое от горенаписаните се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Glivec.**

**По време на лечението с Glivec информирайте незабавно 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 Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, 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**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), включително и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на 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.

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

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

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- 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.
- Не кърмете по време на лечението с Glivec.
- 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 капсули Glivec да вземате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.
  - **600 mg**, които се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.

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

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**  
Началната доза е 100 mg, които се приемат като една капсула **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**  
Дозата от 800 mg (8 капсули), трябва да се приема като 4 капсули сутрин и 4 капсули вечер.

### Употреба при деца и юноши

Лекарят ще Ви каже колко капсули 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.
- **Поглъщайте капсулите цели с пълна чаша вода.** Не отваряйте или размачквайте капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
- Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с негазирана вода или ябълков сок.
- Ако сте жена, която е бременна или може да забременее и се опитвате да отворите капсулите, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

### **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 капсули, 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 дошло време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- След това продължете по нормалната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

- Бързо покачване на теглото. Glivec може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. 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), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кръвене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гръдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението).

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

## Други нежелани реакции могат да включват:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Съобщаване на нежелани реакции

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

## 5. Как да съхранявате Glivec

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Glivec**

- Активното вещество е иматиниб мезилат. Всяка капсула Glivec съдържа 100 mg иматиниб мезилат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен. Капсулата е съставена от желатин, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171). Масилото е съставено от червен железен оксид (E172) и шеллак.

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

Glivec 100 mg капсули са оранжеви до сиво-оранжеви и маркирани с "NVR SI". Те съдържат бял до жълт прах.

Предлагат се в опаковки, съдържащи 24, 48, 96, 120 или 180 капсули, но те може да не са налични във Вашата страна.

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено Кралство

### **Производител**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse  
D-90429 Nürnberg  
Германия

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

### **България**

Novartis Pharma Services Inc.  
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. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

### **Danmark**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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 hf.  
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**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**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 Farmacêuticos, 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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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

## Листовка: информация за потребителя

### Glivec 100 mg филмирани таблетки Иматиниб (Imatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява 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.
- **Хиперезинофилен 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 горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте 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 някое от горенаписаните се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Glivec.**

**По време на лечението с Glivec информирайте незабавно 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 Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, 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**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), включително и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на 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.

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

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

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- 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.
- Не кърмете по време на лечението с Glivec.
- 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:
  - **400 mg**, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно,
  - **600 mg**, които се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.

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

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**  
Началната доза е 100 mg, които се приемат като една таблетка **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**  
Дозата от 800 mg дневно (8 таблетки), трябва да се приема като 4 таблетки сутрин и 4 таблетки вечер.

### 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.
- **Поглъщайте таблетките цели с пълна чаша вода.**

Ако не можете да погълнете таблетките, можете да ги разтворите в чаша чиста вода или ябълков сок:

- Използвайте около 50 ml за всяка таблетка от 100 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 разтворената таблетка(ки).

### **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 дошло време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- След това продължете по нормалната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

- Бързо покачване на теглото. Glivec може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. 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 примаяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кръвене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гръдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението).

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

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Съобщаване на нежелани реакции**

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

## 5. Как да съхранявате Glivec

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Glivec

- Активното вещество е иматиниб мезилат. Всяка таблетка Glivec съдържа 100 mg иматиниб мезилат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен.
- Обвивката на таблетката е направена 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 тъмно жълти до кафяво-оранжеви кръгли таблетки. Те имат надпис "NVR" от едната страна и "SA" и делителна черта от другата страна.

Предлагат се в опаковки, съдържащи 20, 60, 120 или 180 таблетки, но те може да не са налични във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено Кралство

### Производител

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse  
D-90429 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

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
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 hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**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 Farmacêuticos, 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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

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

## Листовка: информация за потребителя

### Glivec 400 mg филмирани таблетки Иматиниб (Imatinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява 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.
- **Хиперезинофилен 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 горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте 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 някое от горенаписаните се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Glivec.**

**По време на лечението с Glivec информирайте незабавно 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 Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, 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**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), включително и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на 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.

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

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

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- 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.
- Не кърмете по време на лечението с Glivec.
- 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:
  - **400 mg**, които се приемат като една таблетка **веднъж** дневно,
  - **600 mg**, които се приемат като една таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като една таблетка **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 (2 таблетки), трябва да приемате една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

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

### 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 Ph-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.
- **Поглъщайте таблетките цели с пълна чаша вода.**

Ако не можете да погълнете таблетките, можете да ги разтворите в чаша чиста вода или ябълков сок:

- Използвайте около 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 разтворената таблетка(ки).

### **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 дошло време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- След това продължете по нормалната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

- Бързо покачване на теглото. Glivec може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. 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 примаяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кръвене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гръдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението).

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

## Други нежелани реакции могат да включват:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Съобщаване на нежелани реакции

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

## 5. Как да съхранявате Glivec

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Glivec

- Активното вещество е иматиниб мезилат. Всяка таблетка Glivec съдържа 400 mg иматиниб мезилат.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен.
- Обвивката е направена от червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), макрогол, талк и хипромелоза.

### Как изглежда Glivec и какво съдържа опаковката

Glivec 400 mg филмирани таблетки са много тъмно жълти до кафяво-оранжеви кръгли таблетки. Те имат надпис "glivec" от едната страна.

Предлагат се в опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки, но те може да не са налични във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Обединено Кралство

### Производител

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse  
D-90429 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

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

### България

Novartis Pharma Services Inc.  
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. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

### Danmark

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### Nederland

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

### Eesti

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

### Norge

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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 hf.  
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**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**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 Farmacêuticos, 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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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