КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20130193/94
Разрешение №
BG/MA/MP - 65735-6 / 12-06-2024
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меаксин 100 mg филмирани таблетки
Меаксин 400 mg филмирани таблетки

Meaxin 100 mg film-coated tablets
Meaxin 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Меаксин 100 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб *(imatinib)* като иматиниб мезилат *(imatinib mesilate)*.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 114 mg лактоза.

Меаксин 400 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg иматиниб *(imatinib)* като иматиниб мезилат *(imatinib mesilate)*.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 456 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки)

100 mg: Оранжево-кафяви, кръгли, (диаметър 11 mm), леко двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.
400 mg: Оранжево-кафяви, овални (с размери 22 mm x 9 mm), двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Меаксин е показан за лечение на:

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна по Филаделфийската хромозома (bcr-abl) (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филаделфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефракторна Ph+ ОЛЛ като монотерапия.
- възрастни пациенти с миелодиспластичнен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- възрастни пациенти с напреднал хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFRα.

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

Меаксин 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 на са подходящи за хирургично лечение.

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

Дозировка

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

За дозите от 400 mg или по-високи (вж. препоръките за дозиране по-долу) са налични таблетки от 400 mg (не са делими).
За дози, различни от 400 mg или 800 mg (вж. препоръките за дозиране по-долу) са налични таблетки от 100 mg.

Предписаната доза трябва трябва да се прилага перорално по време на хранене и с голяма чаша вода, за да се минимизира риска от стомашно-чревно дразнене. Дозите от 400 mg или 600 mg се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно сутрин и вечер.

За пациентите, които не могат да преглътнат филмираните таблетки, таблетката може да се разтвори в чаша негазирана вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се поставят в подходящ обем от напитката (около 50 ml за една таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетката от 400 mg) и се разбърква с лъжица. Суспензията трябва да се приеме веднага след пълното разпадане на таблетката(ите).

Дозиране при ХМЛ при възрастни пациенти

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчваната дозировка на Меаксин 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 10^9/l.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчваната дозировка на Меаксин 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 10^9/l, независимо от лечението.

Препоръчваната доза Меаксин е 600 mg/ден при възрастни пациенти с бластна криза. Бластната криза се дефинира като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларна заболяване, различно от хепатоспленомегалия.

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

Повишаването на дозите от 400 mg на 600 mg или 800 mg при пациенти със заболяване в хронична фаза или от 600 mg до максималната от 800 mg (давани като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на акцелерация или с 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.

<u>Дозиране при ХМЛ при деца</u>
Дозирането при деца трябва да се основава на площа на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от 340 mg/m^2 дневно за деца и възрастни в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива дневната доза да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Липсва опит с лечението на деца под 2 годишна възраст.

Увеличаване на дозата от 340 mg/m^2 дневно до 570 mg/m^2 дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца и възрастни при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения, при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след увеличаване на дозата като се има в предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

<u>Дозиране при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти</u>
Препоръчваната доза Меаксин е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките й фази.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, монотерапията с иматиниб 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 (mg/m^2). Препоръчва се доза от 340 mg/m^2 дневно при деца с Ph+ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

Дозиране при МДС/МПЗ
Препоръчваната доза Меаксин е 400 mg/ден при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

Дозиране при ХЕС/ХЕЛ
Препоръчваната доза Меаксин 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.

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

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

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

Препоръчваната доза Меаксин, 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).

Дозиране при ДФСП
При възрастни пациенти с ДФСП препоръчваната доза на Меаксин е 800 mg/ден.

Промяна на дозата при нежелани реакции

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

дневна доза. При възрастни дозата трябва да се намали от 400 до 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/ m^2/ден.

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l	1.Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10^9/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥ 1,5 x 10^9/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l	1.Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥ 1,5 x 10^9/l и тромбоцити ≥ 75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l и/или тробмоцити < 10 x 10^9/l	1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия) 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 400 mg. 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 10^9/l и тромбоцитите ≥20 x 10^9/l и след това възобновете лечението с 300 mg.
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/ m^2)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l и/или тромбоцити < 10 x 10^9/l	**1.** Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия) **2.** Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m^2 **3.** Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата 200 mg/m^2. **4.** Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 10^9/l и тромбоцитите ≥20 x 10^9/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m^2.

ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l	1. Спрете приема на иматиниб докато ANC ≥ 1,5 x 10^9/l и тромбицити ≥75 x 10^9/l. 2 Възобновете лечението с иматиниб с 600 mg. 3. В случай на повторно понижение на ANC < 1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен брой на неутрофилите [a] поява след поне 1 месец лечение		

Специални популации

Педиатрична популация:

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

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

Чернодробно увреждане:

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 бъде в норма или < ULN ако общият билирубин е > ULN)
Умерено	Общ билирубин: > 1,5–3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежко	Общ билирубин: > 3–10 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение
AST = аспартат-аминотрансфераза

Бъбречно увреждане:

При пациентите с бъбречна дисфункция или при пациенти на диализа трябва да се прилага минималната 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).

Старческа възраст:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато иматиниб се прилага съвместно с други лекарствени продукти съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на Меаксин с протеазни инхибитори, азолови антифунгициди, определени макролиди (виж точка 4.5). CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, квинидин) или варфаарин и други кумаринови деривати (виж точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

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

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

Наблюдавани са случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза при употреба на иматиниб. Когато иматиниб се комбинира с високодозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодобната 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).

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

заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

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

При пациенти с хипереозинофилен синдром (ХЕС) и със силна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързвани с ХЕС-клетъчна дегранулация поради 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 сърдечносъдови нежелани реакции се докладват не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

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

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

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

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

Реактивиране на хепатит В
Реактивиране на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус е настъпила след като тези пациенти са били лекувани с BCR-ABL инхибитори на тирозин киназа. Някои случаи са довели до остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещи до чернодробна трансплантация или фатален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с Меаксин. Специалисти в лечението на чернодробно заболяване и хепатит В трябва да бъдат консултирани преди започване на лечението при пациенти с положителен серологичен тест за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и при пациенти, които имат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

положителен тест за HBV инфекция по време на лечението. Носители на HBV, които се нуждаят от лечение с Меаксин трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и в продължение на няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация
Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, приемащи иматиниб. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижение в медианата на скоровете за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Подобни резултати са наблюдавани в обсервационно проучване при педиатричната популация с ОЛЛ. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

Лактоза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Меаксин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Активни вещества, които могат да **повишат** плазмените концентрации на иматиниб:
Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP4A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир,/ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир, азолови антимикотици, включително кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол, определени макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на CYP3A4 ензимите.

Активни вещества, които могат да **понижат** плазмените концентрации на иматиниб:
Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб води до понижение на Cmax и AUC(0-∞) с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава с 73% в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

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

Поради известно повишаване на риска от кървене във връзка с употребата на иматиниб (напр. хеморагии), пациенти, които изискват антикуагуланти, трябва да получават ниско молекулен или стандартен хепарин, вместо кумаринови деривати като варфарин.

In vitro иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиирания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на C_{max} и AUC на метопролол, с 23% (90% CI [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

In vitro иматиниб инхибира О-глюкуронидирането на парацетамол със стойност на Ki = 58,5 micromol/l. *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

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

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

При пациентите с Ph+ОЛЛ има клиничен опит с едновременното приложение на иматиниб и химиотерапия (виж точка 5.1), но лекарствените взаимодействия между иматиниб и химиотерапевтичните схеми не са добре характеризирани. Нежеланите лекарствени реакции на иматиниб напр. хепатотоксичност, миелосупресия или други, могат да се увеличат и има съобщения, че едновременната употреба с L-аспарагиназа може да се свърже с повишена хепатотоксичност (вж. точка 4.8). Следователно употребата на иматиниб в комбинация изисква специални предпазни мерки.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

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

Бременност
Има ограничени данни за употребата на иматиниб при бременни жени. Има постмаркетингови съобщения за спонтанни аборти и вродени аномалии при новородени от жени, които са приемали иматиниб по време на бременността. Въпреки че проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен вслучай 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, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Меаксин.

Фертилитет
При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета им, трябва да се консултират с техния лекуващ лекар.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

На пациентите трябва да се обясни, че биха могли да почувстват нежелани реакции като замаяност, замъглено виждане или сънливост по време на лечението с иматиниб. Затова трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с нерезектабилен или матастазирал ГИСТ 7 (5%) са получили по СТС сакла ¾ кървене от СЧТ (3 пациента), интратуморно кървене (3 пациента) или и двете (1 пациент). Тумор на СЧТ може да бъде източник на кървене от страна на СЧТ (виж точка 4.4). Кървенето от СЧТ и туморното образование може да бъде сериозно и в някои случаи фатално. Най-често съобщаваните (≥10%) нежелани лекарствени реакции и в двете случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки, или чрез намаляване на дозата на иматиниб.

Когато иматиниб се комбинира с високи дози химиотерапия при пациенти с 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 със или без повърхностни отоци могат общо да се опишат като "задръжка на течности". Тези реакции могат да се лекуват обикновено чрез временно спиране на иматиниб и с диуретици, и с други подходящи поддържащи лечебни мерки. Въпреки това, някои от тези реакции могат да са опасни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с утежнена клинична анамнеза за плеврални изливи, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Липсват специални находки по отношение на безопасността при клиничните проучвания на деца.

Нежелани реакции
Нежеланите реакции, описани при повече от един изолиран случай, са посочени по-долу по системо-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

(≥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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Чести:	Оток на клепачите, повишено сълзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
Нечести:	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
Редки:	Катаракта, глаукома, оток на папилата
С неизвестна честота:	Витреална хеморагия*
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност[3], белодробен оток
Редки:	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
С неизвестна честота:	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения[4]	
Чести:	Зачервяване, хеморагия
Нечести:	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
С неизвестна честота:	Тромбоза/емболизъм*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Диспнея, епистаксис, кашлица
Нечести:	Плеврален излив[5], фаринголарингеална болка, фарингит
Редки:	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
С неизвестна честота:	Остра дихателна недостатъчност[11]*, интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка[6]
Чести:	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
Нечести:	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив[7], оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
Редки:	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
С неизвестна честота:	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Повишени чернодробни ензими
Нечести:	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
Редки:	Чернодробна недостатъчност[8], чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
Чести:	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
Нечести:	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • СОФИЯ, РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

	кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хипрепигментация, булозни ерупции, паникулит*
Редки:	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангиоедем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пемфигус*
С неизвестна честота:	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопорфирия*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия[9], артралгия, болка в костите[10]
Чести:	Оток на ставите
Нечести:	Ставна и мускулна скованост, остеонекроза*
Редки:	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
С неизвестна честота:	Изоставане в растежа при деца*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
С неизвестна честота:	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
Редки:	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Задръжка на течности и оток, умора
Чести:	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
Нечести:	Болка в гърдите, прималяване
Изследвания	
Много чести:	Повишаване на телесното тегло
Чести:	Понижаване на телесното тегло
Нечести:	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
Редки:	Повишение на амилазата в кръвта

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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-АР и ХМЛ-ВС).
5. Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.

8. Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
9. Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
10. Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
11. Фатални случаи са съобщени при пациенти с напреднало заболяване, тежки инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи състояния.
12. Включително еритема нодозум.

Отклонения в лабораторните изследвания

Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥750 (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропениите степен 3 или 4 (АБН <1,0 x 10^9/l) и тромбоцитопениите (тромбоцитен брой <50 x 10^9/l) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, неутропения степен 4 (АБН <0,5 x 10^9/l) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой <10 x 10^9/l) се наблюдават съответно при 3,6% и <1% от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно от 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

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

Биохимия

Значителното повишение на трансаминазите (<5%) или билирубина (<1%) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (средната продължителност на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението се прекратява окончателно поради отклонение в чернодробните показатели при по-малко от 1% от пациентите с ХМЛ. При пациентите с ГИСТ (проучване B2222) 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%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Описание на избрани нежелани реакции:
Реактивиране на хепатит В се съобщава във връзка с BCR-ABL TKIs. Някои случаи са довели до остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещи до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

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

Възрастна популация
1200 до 1600 mg (продължителността варира между 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.
1800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.
6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансаминазите.
8 до 10 g (еднократна доза): съобщава се за повръщане и стомашно-чревна болка.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични агенти, BCR-ABL тирозин киназен инхибитор
АТС код: L01EA01

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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, медиирани 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 положителна за Филаделфийска 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 стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, и така инхибира медиираните 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. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП са включени структурното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или съществена продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без от прогресия. Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрение 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+) 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 ≥60 години и 10-12% от тях са били ≥70 години.

Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти:

Фаза III проучване при възрастни пациенти сравнява лечението с иматиниб самостоятелно с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор - ПХО или CHR) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор - ГЦО (MCgR) на 12-ия месец), загуба на отговор (загуба на CHR или MCgR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на иматиниб пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

прицелна доза на IFN от 5 MIU/m²/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20mg/m²/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 иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на лечението на втора линия с иматиниб е била 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като терапия на първа линия, средната получена дневна доза е била 406 ± 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)

(Честота на най-добър отговор)	**иматиниб** n=553	**IFN+Ara-C** n=553
Хематологичен отговор		
Честота на ПХО (CHR) n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Цитогенетичен отговор		
Голям отговор n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CgR) n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CgR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Молекулярен отговор**		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* p<0,001, Fischer exact test
** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби
Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥4 седмици):
Брой левкоцити (БЛ) <10 x 10^9/l, тромбоцити <450 x 10^9/l, миелоцити + метамиелоцити <5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили <20%, липса на екстрамедуларно засягане
Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Големият отговор (0-35%) включва пълния и частичен отговор.
Критерии за голям молекулярен отговор: понижение в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

След 7-годишно проследяване, са наблюдавани 93 (16,8%) случая на прогресия в групата на иматиниб: 37 (6,7%) включващи прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза, 31 (5,6%) загуба на 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 иматиниб, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p<0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на иматиниб и 60,6% в контролната група (p<0,001). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при иматиниб също намалява с времето.

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

Степента на цитогенетичен и молекулярен отговор показва отчетлив ефект върху дългосрочните резултати при пациентите на иматиниб. Докато 96% (93%) от пациентите с CCyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без 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 понижение в Bcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ≥25 x 10^6IU/седмично, всички са били в късна хронична фаза, с медиана на периода след поставяне на диагнозата от 32 месеца. Първичната крайна точка за ефикасността на проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък).

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

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

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

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

Първичната крайна точка за ефикасността е честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор. (36% от предварително нелекуваните пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти) (Таблица 3). Честотата на отговор е също по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%, p=0,0220). Текущата оценка за средната преживяемост на предварително нелекуваните и лекуваните пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

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

Таблица 3 Отговор при проучвания на ХМЛ при възрастни

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация	Проучване 0102 Данни от 38 месеца Миелобластна криза (n=260)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Неуспех с интерферон (n=532)	(n=235)	
	% пациенти ($CI_{95\%}$)		
Хематологичен отговор[1]	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия (БДЛ)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза (ПХФ)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор[2]	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11.2–20.4)
Пълен (Потвърден[3]) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0.6–4.4]
Частичен	12%	7%	8%

[1]**Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):**
ПХО: (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити <10 x 10^9/l, тромбоцити <450 x 10^9/l, миелоцити + метамиелоцити <5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили <20%, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 010[9] [ANC ≥1,5 x 10^9/l, тромбоцити ≥100 x 10^9/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ <5% и без екстрамедуларно засягане]
БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC ≥1,0 x 10^9/l, тромбоцити ≥20 x 10^9/l (само за 0102 и 0109)
ВХФ (RTC): <15% бласти в КМ и ПК, <30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, <20% базофили в ПК,без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109)
КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв
[2]**Критерии за цитогенетичен отговор:**
Големият отговор съчетава едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговори
[3]Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

Педиатрична популация:
Общо 26 пациенти на възраст < 18 години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или в бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии са включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на Меаксин от 260 mg/m²/ден (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m2/ден без прекъсване при липса на доза-лимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при ново-диагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО е съпроводена с развитие на пълен цитогенетичен отговор ПЦО от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО е наблюдаван при 16% с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 81%. По- голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

между 3 и 10 месец със средно време до отговора, основано на изчислението на Kaplan-Meier, от 5,6 месеца.

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ:

При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицрани пациенти на възраст над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство, предизвиква значимо по-висока честота на пълен цитогенетичен отговор в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 4) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. Както се очаква, въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че пациентите с пълен молекулярен отговор и оставащи в минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение както на продължителността на ремисията (p=0,01), така и на преживяемостта без заболяване (p=0,02).

Резултатите, наблюдавани в група от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 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) и общата преживяемост (ОП) трайно надвишават 1 година и са по-добри от хистологичния контрол (ПБЗ p<0,001; ОП p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб

Проучване ADE10	
Префаза	DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m2 перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2 i.v.(1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m2 i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m2 i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m2 перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5
Проучване AAU02	
Индукционна терапия (*de novo* Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m2 i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2 i.v., дни 1, 8; преднизон 60 mg/m2 перорално, дни 1-7, 15-21; ID 9 mg/m2 перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Консолидация (*de novo* Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m2/12 часа i.v.(3 часа), дни 1-4; митоксантрон 10 mg/m2 i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
Проучване ADE04	
Префаза	DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m2 i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m2 i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2 перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; виндезин 3 mg/m2 i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1; етопозид 250 mg/m2 i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
Проучване AJP01	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m2 i.v. (3 часа), ден 1; даунорубицин 60 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-3; винкристин 1,3 mg/m2 i.v., дни 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m2/ден перорално
Консолидационна терапия	Алтернираш химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m2 i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m2 i.v., ден 1; преднизолон 60 mg/m2 перорално, дни 1-5

Проучване AUS01

Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; доксорубицин 50 mg/m2 i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	

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

Педиатрични пациенти:

В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с иматиниб (340 mg/m^2/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на иматиниб от кохорта на кохорта, кохорта 1 го е получавала с най-ниска интензивност а кохорта

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 26

5 с най-висока интензивност (най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБР) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без Иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

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

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m^2/ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m^2/ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m^2/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/m2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m2 на 36-ти час, IV; 15 mg/m2 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^2/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^2/ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m^2/ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m^2/доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m2, 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^2/ден, PO): дни 1-7 и 15-21

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m^2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m^2на 36-ти час, IV; 15 mg/m_2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m^2, на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m_2, IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m^2/ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m^2/ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m^2/доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m_2, 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^2/ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m_2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m^2 на 36-ти час, IV; 15 mg/ m^2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m^2/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m^2, на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m_2, IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m^2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m^2 на 36-ти час, IV; 15 mg/m_2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m^2/ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/ден, PO): дни 8-28 Метотрексат (20 mg/m^2/седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/ m^2, IV): дни 29-33 CPM (300 mg/ m^2, IV): дни 29-33

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43
Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/ m^2/ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/ m^2/ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m^2/ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрексат (20 mg/m^2/седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/ m^2/ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/ m^2/ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m^2/ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/ m^2/седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

Проучване AIT07 е многоцентрово, отворено, рандомизирано, фаза II/III проучване, което включва 128 пациенти (1 до <18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността, съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:

Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълен) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). Средното време до прогресия в общата група от 411 пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца и средната обща преживяемост при 401 оценявани пациента варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

повторен анализ за включване само на пациентите на възраст над 55 години.

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

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

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопролиферативни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23-мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

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

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с МДС/МПЗ. В 4 публикации се съобщава за 5 пациенти с МДС/МПЗ свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m2 дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFRα фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFRα-позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFRα фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR подържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрение в симптоматиката и другите органни нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкънна/съдова и стомашно-чревна органни системи.

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ХЕС/ХЕЛ. В 3 публикации се съобщава за 3 пациенти с ХЕС и ХЕЛ, свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 16 години, а иматиниб е прилаган в доза от 300 mg/m2 дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или молекулярен отговор.

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

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

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

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

Няма разлики в степените на отговор между двете дозови групи. Значителен брой пациенти, които са със стабилно заболяване по време на междинния анализ постигат частичен отговор с по—продължително лечение (средно проследяване 31 месеца). Средното време за отговор е 13

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

седмици (95% ДИ 12-23). Средното време за неуспех от лечението при отговорилите е 122 седмици (95% ДИ 106-147), докато в общата популация на проучването е 84 седмици (95% ДИ 71-109). Средната обща преживяемост не е достигната. Оценката по Kaplan-Meier за преживяемостта след 36 месечно проследяване е 68%.

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

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

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

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

Рискът от рецидив на заболяването при пациенти след оперативно лечение на първичен ГИСТ се оценява ретроспективно на база следните прогностични фактори: големина на тумора, митотичен индекс, локализация на тумора. Данни за митотичен индекс са налични при 556 от 713 intention-to-treat (ITT) пациенти. Резултатите от субгруповите анализи съгласно Националните здравни институти на САЩ (United States National Institutes of Health (NIH)) и класификацията на риска на Института на въоръжените сили по патология (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%ДИ)***	**Преживяемост без рецидив (%)**	
					12 месеца	**24 месеца**
			Иматиниб спрямо		**Иматиниб спрямо**	**Иматиниб спрямо**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

			плацебо		**плацебо**	**плацебо**
NIH	Ниска	29.5	0/86 спрямо 2/90	Неоценяем	100 спрямо 98.7	100 спрямо 95.5
	Средна	25.7	4/75 спрямо 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 спрямо 94.8	97.8 спрямо. 89.5
	Висока	44.8	21/140 спрямо 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 спрямо 64.0	80.7 спрямо 46.6
AFIP	Много ниска	20.7	0/52 спрямо 2/63	Неоценяем.	100 спрямо 98.1	100 спрямо. 93.0
	Ниска	25.0	2/70 спрямо 0/69	Неоценяем.	100 спрямо. 100	97.8 спрямо. 100
	Умерена	24.6	2/70 спрямо 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 спрямо 90.8	97.9 спрямо 73.3
	Висока	29.7	16/84 спрямо 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 спрямо 56.1	79.9 спрямо 41.5

* Пълен период на проследяване; NE - неоценяем

Второ моногоцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с иматиниб 400 mg/ден спрямо 36 месечно лечение при пациенти след хирургична резекция на ГИСТ с една от следните характеристики: туморен диаметър >5 cm и >5/50 броя митози на полета с голямо увеличение (high power fields [HPF]); или туморен диаметър >10 см 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), медианта 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 точка на проучването е преживяемостта без рецидив (ПБР), дефинирана от времето на рандомизацаия до датата на поява на рецидив на заболяването или смърт поради някаква причина.

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

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

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

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

Лечението с иматиниб в продължение на 36 месеца превъзхожда 12-месечното лечение при анализ на на ITT популацията, т.е. включващ цялата популация от проучването. В планиран подгрупов анализ въз основа на вида на мутацията, коефициентът на риск (HR) за

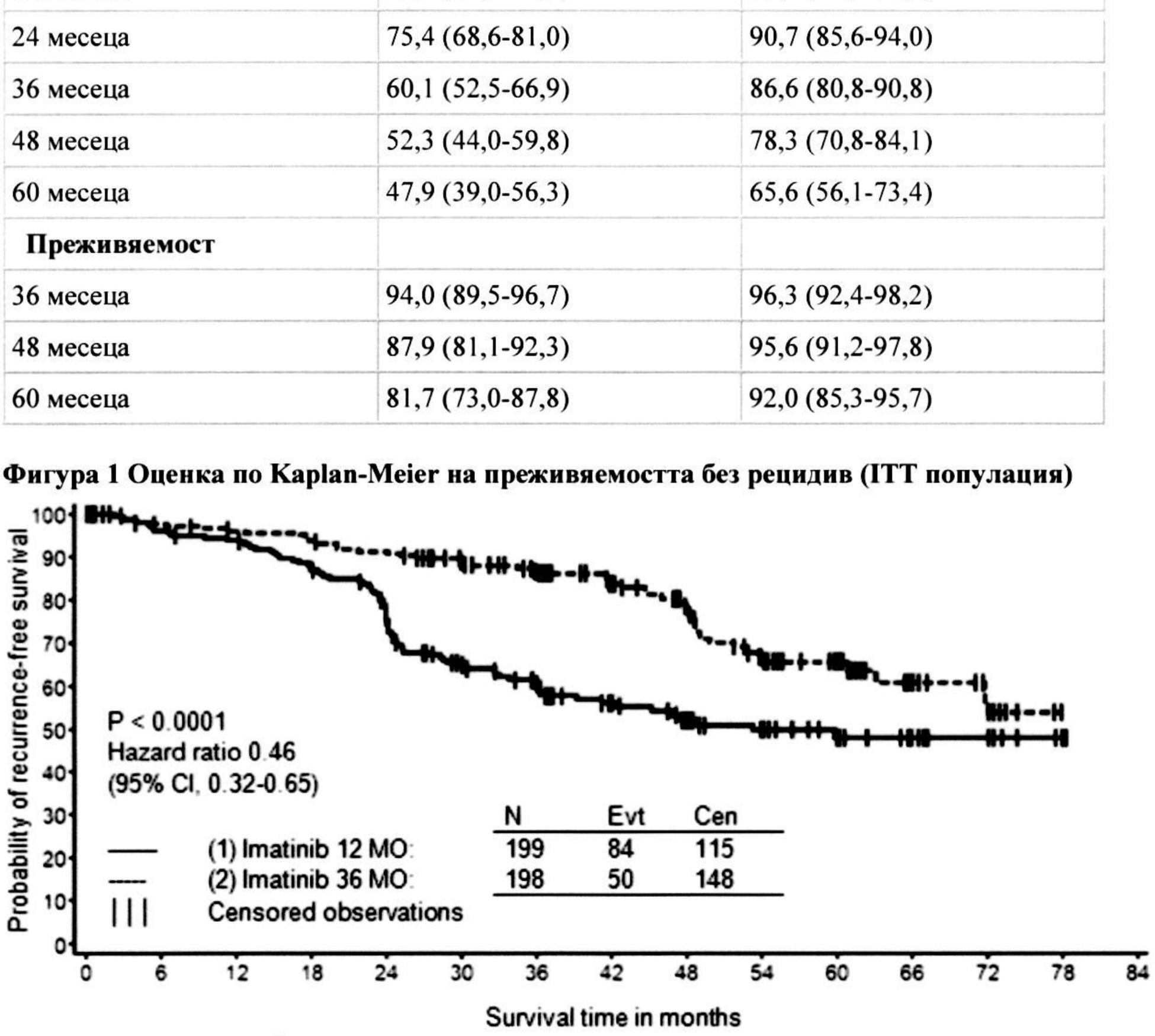
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

преживяемост без рецидив (ПБР) по време на 36-месечното лечение при пациенти с мутация в екзон 11 е бил 0,35 [95% ДИ: 0,22, 0,56]. Не могат да бъдат направени изводи по отношение на другите по-рядко срещани групи мутации поради малкия брой наблюдавани събития.

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

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

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

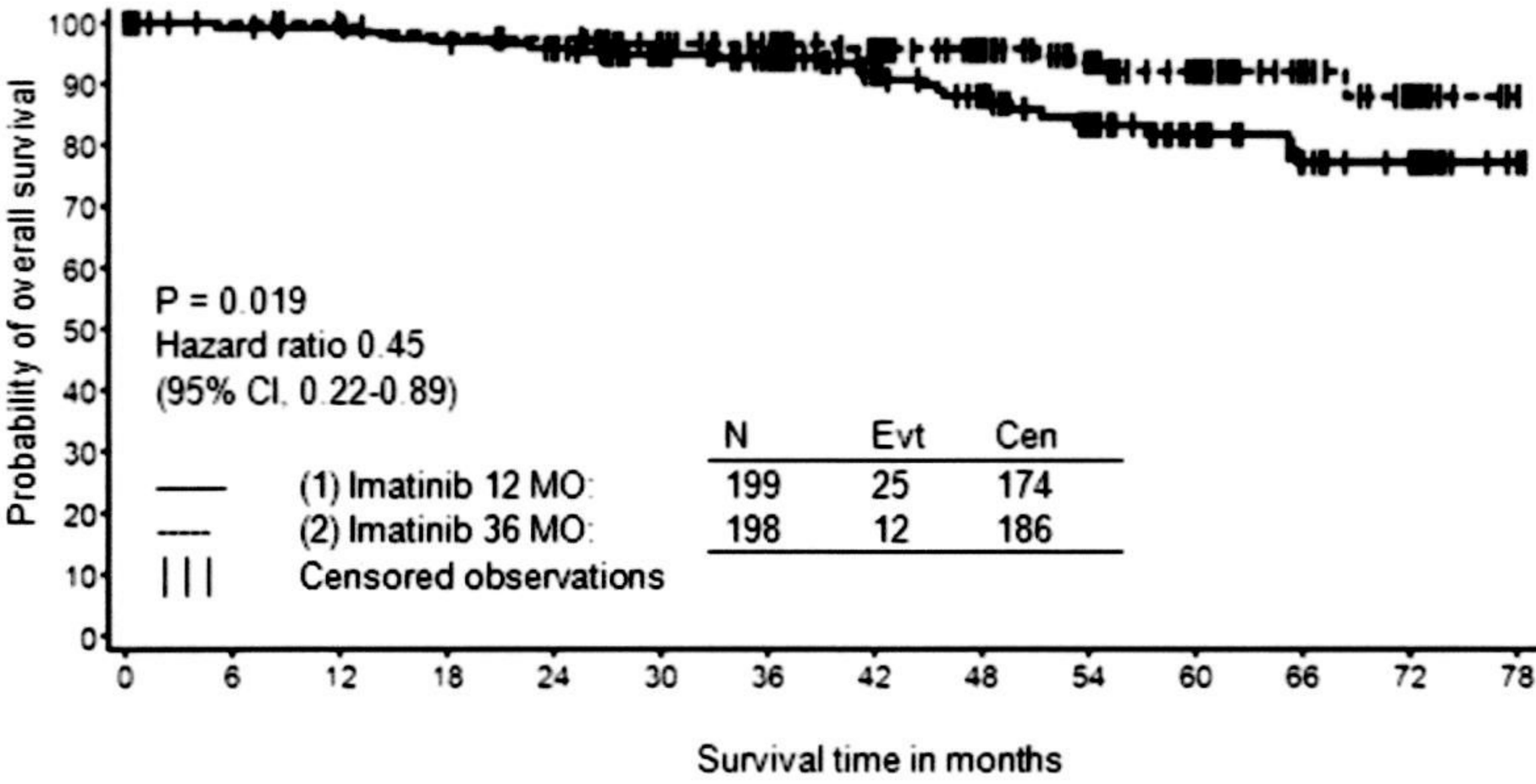


Изложени на риск: Събития

(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	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира от 23 до 75 години; ДФСП е метастатична, локално рекурентна след първоначална резекционна хирургия и не се счита за поддаваща се на по-нататъшна резекционна хирургия по време на включване в проучването. Първичното доказателство за ефикасност се основава на степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите впоследствие са се освободили от заболяването чрез хирургия. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациента с ДФСП, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) иматиниб дневно. Пет (5) пациента отговарят, 3 пълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)[(q22:q13)], или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с иматиниб.

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m2 дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

5.2 Фармакокинетични свойства

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Абсорбция
Средната абсолютна бионаличност 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 Cmax и удължаване на Tmax 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 иматиниб.

Разпределение
По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и малка степен с липопротеини.

Биотрансформация
Основният метаболит в кръвообращението при хора е N-деметилирано 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-деметилирания метаболит с плазмените белтъци е близка до тази на изходното вещество.

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

In vitro резултатите показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуринил, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC_{50} 50 μM) и флуконазол (IC_{50} 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 Ki в човешките чернодробни микрозоми са съответно 27, 7,5 и 7,9 μmol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 μmol/l. Следователно е възможно инхибиране на медиирания от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приемания лекарствен продукт. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуоурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K_i =34,7 μM). Тази стойност на K_i е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел и иматиниб.

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

Плазмена фармакокинетика

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t½ е приблизително 18 h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение.Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 по-стабилно при прием веднъж дневно.

Фармакокинетика при ГИСТ пациентите
При пациенти с ГИСТ стационарната експозиция е 1,5 пъти по-висока от този, наблюдавана при пациенти с ХМЛ приа същата доза (400 mg дневно). Въз основа на предварителния популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с ГИСТ, има три променливи (албумин, WBC и билирубин) за които е установено, че имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Понижените стойности на албумин, причиняват намален клирънс (CL / f) и високи нива на WBC водят до редукция на на CL / f. Въпреки това, тази асоциация не е достатъчно основание за коригиране на дозата. При тази популация пациенти, наличието на чернодробни метастази би могло да доведе до чернодробна недостатъчност и намалена обмяната на веществата.

Популационна фармакокинетика
Данните от популациония 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. Няма влияние на пола върху кинетиката на иматиниб.

Фармакокинетика при деца и юноши
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 и юноши от 260 и 340 mg/m²/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC(0-24) на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m²/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Черният дроб е прицелния орган при плъхове и кучета. При двата вида се наблюдават леки до умерени повишения на нивата на трансаминазите 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.

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

При 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 ≤20 mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от ≥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 ≤20 mg/kg.

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постналталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден или на 14, или на 15.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0. и 4. ден след раждането е повишен. При поколение F1, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F1 не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции за майките и за поколение F1 е 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

Иматиниб е тератогенен за плъхове, когато се прилага по време на органогенезата в дози ≥100 mg/kg, които са приблизително равни на максималната клинична доза от 800 mg/ден, отнесена към 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 ≤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^2. 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^2.

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 ≥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, паращитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m2. 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 паращитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 1,2 пъти над дневната експозиция при деца и възрастни (въз основа на AUC) при 340 mg/m2/ден. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

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

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза (Е460)
Кросповидон (тип А)
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат (Е470b)

Филмово покритие:
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 3000
Талк
Червен железен оксид (Е172)
Жълт железен оксид (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 mg филмирани таблетки:
Блистер (PVC/PVDC//Al фолио или PVC/PE/PVDC//Al фолио): 20, 30, 60, 90, 120 и 180 филмирани таблетки, в картонена кутия.

400 mg филмирани таблетки:
Блистер (PVC/PVDC//Al фолио или PVC/PE/PVDC//Al фолио): 10, 30, 60 и 90 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

KRKA, d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Меаксин 100 mg – Рег.№: 20130193
Меаксин 400 mg – Рег.№: 20130194

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

Дата на първо разрешаване: 28.05.2013
Дата на послдено подновяване: 04.01.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24 Май 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •
41