

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Коанаа 80 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа иматиниб мезилат, еквивалентен на 80 mg иматиниб (imatinib).

Помощни вещества с известно действие

Един ml разтвор съдържа 0,2 mg натриев бензоат (E211) и 100 mg течен малтитол (E965).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, жълт до кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Коанаа е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийската 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 (ФА) или бластна криза (БК).
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ ОЛЛ), заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph+ ОЛЛ като монотерапия.
- възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).
- възрастни пациенти с напреднал хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFR α .

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

Иматиниб Коанаа 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 протрубранс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.

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

ГИСТ. Опитът с 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

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

Дозировка при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната дозировка на иматиниб е 400 mg/ден. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти <15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв <20%, тромбоцити >100 x 10⁹/l.

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчаната дозировка на иматиниб е 600 mg/ден. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥15%, но <30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥30% в кръвта или костния мозък (при <30% бласти), базофили в периферната кръв ≥20%, тромбоцити <100 x 10⁹/l, независимо от лечението.

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

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

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

Дозировка при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m²).

Препоръчва се доза от 340 mg/m² дневно за деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирана 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/m² дневно до 570 mg/m² дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка, несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения, при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след увеличаване на дозата, като се има предвид потенциала за повишена честота на

нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

Дозировка при Rh+ ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчаната доза иматиниб е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Rh+ ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

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

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Rh+ ОЛЛ, монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

Дозировка при Rh+ ОЛЛ при деца

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m²). Препоръчва се доза от 340 mg/m² дневно при деца с Rh+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

Дозировка при МДС/МПЗ

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

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

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчаната доза иматиниб 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.

Дозировка при ГИСТ

При възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени ГИСТ препоръчаната доза на иматиниб 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.

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

Дозировка приДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчаната доза на иматиниб е 800 mg/ден.

Промяна на дозата при нежелани реакции

Нехематологични нежелани реакции

Ако при употреба на иматиниб се развие сериозна нехематологична нежелана реакция, лечението трябва да се спре, докато реакцията отзвучи. След това лечението може да се

възобнови, в зависимост от началната тежест на реакцията.

При повишение на билирубина >3 пъти над горната референтна граница на нормата за лечебното заведение (IULN) или на чернодробните трансминази >5 пъти спрямо IULN, иматиниб трябва да се спре, докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансминазите до <2,5 пъти спрямо IULN. Лечението с иматиниб след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни, дозата трябва да се намали от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m²/ден.

Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥75 x 10⁹/l.2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. тази, преди тежката нежелана лекарствена реакция).
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥75 x 10⁹/l.2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).3. В случай на повторно понижаване на ANC <1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити <50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m ²)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none">1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l.2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).3. В случай на повторно понижаване на ANC <1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити <50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m².

Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Rh+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg. 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, прекратете приложението на иматиниб до възстановяване на ANC ≥1 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥20 x 10⁹/l и след това възобновете
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m ²)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m². 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m². 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 10⁹/l и тромбоцитите ≥20 x 10⁹/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m².
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб на 600 mg. 3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити <50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.
<p>ANC = абсолютен брой на неутрофилите ^a поява след поне 1 месец лечение</p>		

Специални популации

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

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

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

(вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

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

Начин на приложение

Imatinib Коанаа перорален разтвор е само за перорално приложение.

Вижте таблицата по-долу относно количеството перорален разтвор, което трябва да се изтегли, за да се достави предписаната доза Imatinib 80 mg/ml перорален разтвор:

Доза (mg)	Общо количеството в разтвор (ml)	Доза (mg)	Общо количеството в разтвор (ml)	Доза (mg)	Общо количеството в разтвор (ml)	Доза (mg)	Общо количеството в разтвор (ml)
100mg	1,25 ml	280mg	3,5 ml	460mg	5,75 ml	640mg	8 ml
120mg	1,5 ml	300mg	3,75 ml	480mg	6 ml	660mg	8,25 ml
140mg	1,75 ml	320mg	4 ml	500mg	6,25 ml	680mg	8,5 ml
160mg	2 ml	340mg	4,25 ml	520mg	6,5 ml	700mg	8,75 ml
180mg	2,25 ml	360mg	4,5 ml	540mg	6,75 ml	720mg	9 ml
200mg	2,5 ml	380mg	4,75 ml	560mg	7 ml	740mg	9,25 ml
220mg	2,75 ml	400mg	5 ml	580mg	7,25 ml	760mg	9,5 ml
240mg	3 ml	420mg	5,25 ml	600mg	7,5 ml	780mg	9,75 ml
260mg	3,25 ml	440mg	5,5 ml	620mg	7,75 ml	800mg	10 ml

За педиатрични пациенти дозировката трябва да бъде точна до измереното количество в ml.

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

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 съпътстващо с други лекарствени продукти, съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на иматиниб с протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди (вж. точка 4.5), СУРЗА4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СУРЗА4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион), може значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на СУРЗА4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

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

Хепатотоксичност

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

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

Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи 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 хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в

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

Миелодиспластичният синдром/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания могат да бъдат свързани с високи нива на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациентите с ХЕС/ХЕЛ, както и при пациенти с МДС/МПЗ, свързани с високи нива на еозинофилите, преди прилагането на иматиниб. Ако някое от горесочените 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).

Реактивация на хепатит В

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

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

Фототоксичност

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

Тромботична микроангиопатия

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при иматиниб (вж. точка 4.8). Ако при пациенти на лечение с иматиниб възникнат лабораторни или клинични находки, свързани с

ТМА, лечението трябва да се преустанови и да се направи задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска активност на ADAMTS13, лечението с иматиниб не трябва да се подновява.

Лабораторни изследвания

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Помощни вещества

- Този лекарствен продукт съдържа малтитол. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml перорален разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.
- Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mg натриев бензоат (E211) във всеки ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на иматиниб

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

прилага съпътстващо 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. При предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб е наблюдавано понижение на C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ с поне 54% и 74% от съответните стойности, сравнявано с тези без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с Иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава със 73%, в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от 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, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

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

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози иматиниб се прилагат съпътстващо 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 механизъм на наблюдаваното взаимодействие.

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

специални предпазни мерки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Има ограничени данни за употребата на иматиниб при бременни жени. Има постмаркетингови съобщения за спонтанни аборти и вродени аномалии при новородени от жени, които са приемали иматиниб по време на бременността. Въпреки че проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

Кърмене

Налице е ограничена информация, относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в кърмата . Установено е, че съотношението кърма/плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, 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 иматиниб.

Фертилитет

При неклинични 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

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 за 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 съпътстващото приложение на множество лекарствени продукти.

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

лекарството нежелани лекарствени реакции при 4% от пациентите.

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често е наблюдавана миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) свързани с лекарството нежелани лекарствени реакции и при двете показания са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да бъдат повлиявани с диуретици, други поддържащи мерки или чрез намаляване на дозата на иматиниб.

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

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теллото с или без повърхностни отоци могат общо да се опишат като “задръжка на течности”. Тези реакции се лекуват обикновено чрез временно спиране на иматиниб и с диуретици, както и с други подходящи поддържащи лечебни мерки. Въпреки това, някои от тези реакции могат да са опасни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с утежнена клинична картина на плеврални изливи, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Липсват специални находки по отношение на безопасността при клиничните проучвания при деца.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Таблично обобщение на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония ¹ , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<i>С неизвестна честота:</i>	Реактивация на хепатит В*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/туморна некроза*
Нарушения на имунната система	

<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много често:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Често:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечесто:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Често:</i>	Анорексия
<i>Нечесто:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
<i>Често:</i>	Безсъние
<i>Нечесто:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
Нарушения на нервната система	
<i>Много често:</i>	Главоболие ²
<i>Често:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечесто:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
Нарушения на очите	
<i>Често:</i>	Оток на клепачите, повишено съзрзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечесто:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечесто:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
<i>Нечесто:</i>	Сърдечна тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност ³ , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения⁴	
<i>Често:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечесто:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Често:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечесто:</i>	Плеврален излив ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност ^{11*} , интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много често:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка ⁶
<i>Често:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит

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

<i>Нечести:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

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

Отклонения в лабораторните изследвания

Хематология

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

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре туморното кръвене при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а

степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не развива степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

Биохимия

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

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

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или 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 национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

Възрастна популация

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, Bcr-Abl тирозинкиназни инхибитори, АТС код: L01EA01

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, медираните от активирането на тези рецепторни кинази.

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

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

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

При всички клинични проучвания 38-40% от пациентите са били ≥ 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 24-ия месец), загуба на отговор (загуба на CHR или MCgR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на Иматиниб, пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с 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 акселерация 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 акселерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

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

(Честота на най-добър отговор)	иматиниб n=553	IFN+Ara-C n=553
Хематологичен отговор		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Цитогенетичен отговор		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (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 екстремедуларно 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: понижаване в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

Степента на постигане на пълен хематологичен отговор, голям цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор на първа линия на терапия е била оценявана по метода на Kaplan-Meier, при който пациентите, неотговорили на лечението са били отстранени от анализа към датата на

последния преглед. Използвайки този метод, степените на кумулативен отговор на първа линия терапия с Иматииниб 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 Иматииниб : 37 (6,7%) включващи прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза, 31 (5,6%) загуба на MСyR, 15 (2,7%) загуба на CHR или повишение на WBC и 10 (1,8%) несвързани с ХМЛ смъртни случая. За разлика от тях, са наблюдавани 165 (29,8%) случая в 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 Иматииниб, 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 иматииниб и 60,6% в контролната група ($p < 0,001$). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при Иматииниб също намалява с времето.

Общо 71 (12,8%) и 85 (15,4%) пациенти са починали съответно в групите на иматииниб 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 иматииниб 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 иматииниб. Ефектът от лечението с иматииниб върху преживяемостта при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е бил изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на горе-изложените данни за иматииниб 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 иматииниб пред IFN+Ara-C по отношение на общата преживяемост ($p < 0,001$); за период от 42 месеца, 47 (8,5%) от пациентите на иматииниб 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 Иматииниб. 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 MСyR 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 понижено 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 трансминазите или билирубина. Други нежелани реакции са описани с еднаква или по-ниска честота.

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

проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълнен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък).

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

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

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

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

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

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

Таблица 3 Отговори в проучвания на ХМЛ при възрастни

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон ($n=532$)	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация ($n=235$)	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза ($n=260$)
	% на пациентите $CI_{95\%}$		

Хематологичен отговор ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза – ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

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

ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити <10 x 10⁹/l, тромбоцити <450 x 10⁹/l, миелоцити + метамиелоцити <5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили <20%, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10⁹/l, тромбоцити ≥100 x 10⁹/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 10⁹/l, тромбоцити ≥20 x 10⁹/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 включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор

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

Педиатрични пациенти: Общо 26 пациенти на възраст <18 години в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза или с остри Ph+ левкемии (n=15) са били включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това са били пациенти, претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на Иматиниб от 260 mg/m²/ден (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор, с честота на ГЦО (МСyR) от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с Иматиниб 340 mg/m²/ден без прекъсване, при липса на дозо-лимитираща токсичност. Лечението с иматиниб води до бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО (CHR) от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО (CHR) е съпроводена с достигане на пълен цитогенетичен отговор ПЦО (CCgR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО (PCyR) е наблюдаван при 16% при честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (МСyR) от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО (CCgR), го достигат между 3 и 10 месец, с медиана на време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ: При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст на и

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

Резултатите, наблюдавани в група от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 4) води до честота на пълен хематологичен отговор от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб

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

Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m ² i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m ² i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m ² i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m ² i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
Проучване АJP01	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m ² i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m ² /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1 и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m ² i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m ² перорално, дни 1-5

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Проучване AUS01	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкрестин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубин 50 mg/m ² i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	
Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкрестин; 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 Rh+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с Иматиниб (340 mg/m²/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на Иматиниб от кохорта на кохорта, кохорта 1 го е получавала с най-ниска интензивност, а кохорта 5 с най-висока интензивност (най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на Иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на Иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБР) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без Иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Таблица 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 > 1 500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m 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): 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 >1 500 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 (2 500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 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

<p>Интензифициращ блок 1 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (5 g/m² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m² на 36-ти час, IV; 15 mg/m² 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/m²/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m², на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m², IM): ден 44</p>
<p>Реиндукционен блок 2 (3 седмици)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m²/ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m²/доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2 500 IUnits/m², IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-7 и 15-21</p>
<p>Интезифициращ блок 2 (9 седмици)</p>	<p>Метотрексат (5 g/m² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m² на 36-ти час, IV; 15 mg/m² 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/m²/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m², на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m², IM): ден 44</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4</p>	<p>MTX (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): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m²/ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m²/седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m², IV): дни 29-33 MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43</p>
<p>Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5</p>	<p>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/m²/ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/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/m²/седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

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 = даунорубин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

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

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

Опитът с Ииматиниб 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, многоцентрово , 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. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ, които са били лекувани с Ииматиниб 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR гени пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите е вариала 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 гени пренареждания, приемали Ииматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра са приемали Ииматиниб 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 14/23 (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 останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали Иматиниб за медиана на време от 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани за медиана на време от 49 месеца (варира от 19-60) и 47 месеца (варира от 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира от 25-234). Прилагането на Иматиниб при пациенти без генетичната 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 приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR α -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване от 28 месеца (варира от 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, от изследователите са били докладвани в отделни клинични случаи подобрение в симптоматиката и другите органични нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/съдова и стомашно-чревна органични системи.

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

Клинични проучвания при неподлежащи на резекция/или метастатични ГИСТ

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

Първичните 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)
	n (%)
Пълен отговор	1 (0,7)
Частичен отговор	98 (66,7)
Стабилно заболяване	23 (15,6)
Прогресиращо заболяване	18 (12,2)
Не може да бъде оценен	5 (3,4)
Неизвестен	2 (1,4)

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

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

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

Първична крайна 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 всякаква причина.

Иматиниб значимо удължава преживяемостта без рецидив, 75% от пациентите са без рецидив за период от 38 месеца в групата на Иматиниб спрямо 20 месеца в групата на плацебо (95% CI [30 – неподлежащи на оценка]; съответно [14 – неподлежащи на оценка]); (коefficient 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 (коefficient на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

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

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

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

* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

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

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

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

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

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

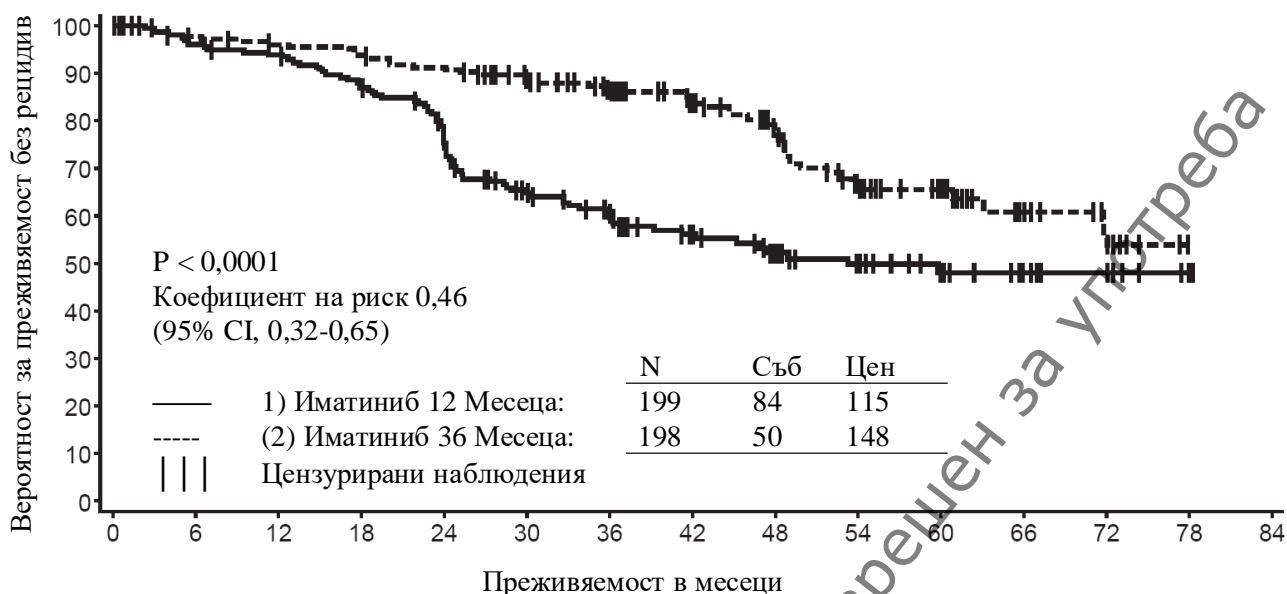
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

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

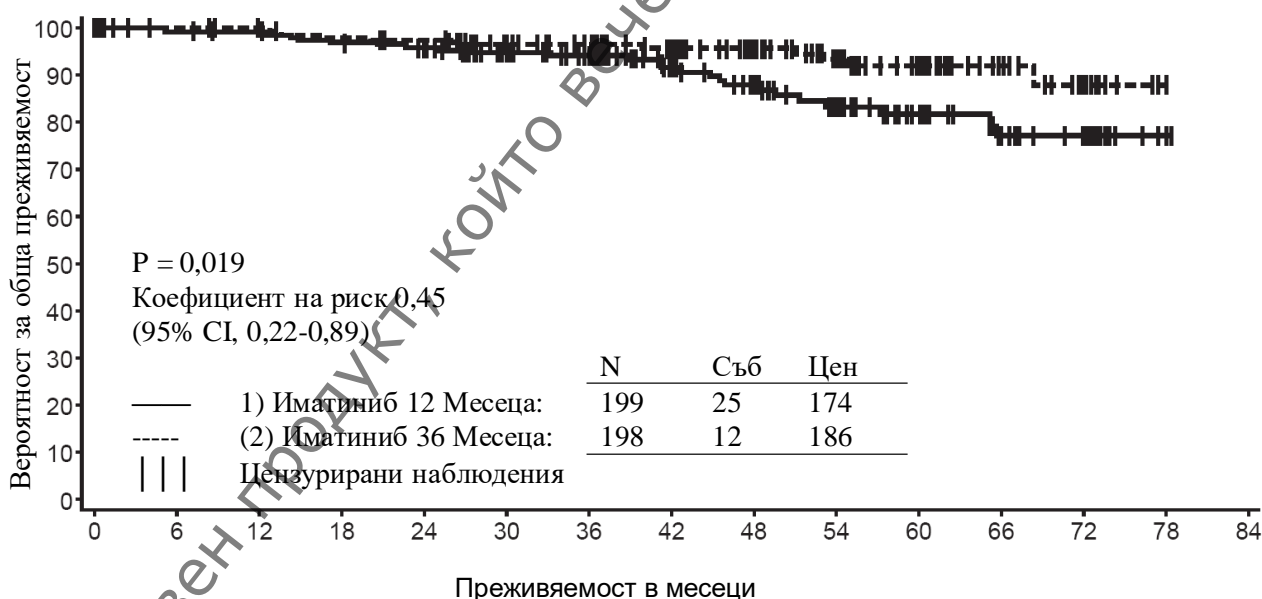
Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



Изложени на риск: Събития

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

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



Изложени на риск: Събития

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с c-Kit позитивен ГИСТ.

В 7 публикации се съобщава за 17 пациенти с ГИСТ (със или без Kit и PDGFR мутации).

Възрастта на тези пациенти варира от 8 до 18 години, иматиниб е прилаган както като адювантна терапия, така и при метастатични тумори в дози в интервала от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти, лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават c-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

Клинични проучвания приДФСП

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на Ииматиниб

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

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

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

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

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

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при деца

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания от фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/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 неколккратно ежедневно приложение.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания лекувани с иматиниб), клирънсът на иматиниб се увеличава с увеличаване на телесната повърхност. След коригиране за ефекта на телесната повърхност останалите демографски показатели като възраст, телесно тегло и индекс на телесна маса нямат клинично значим ефект върху експозицията на иматиниб. Анализът потвърждава, че експозицията на иматиниб при педиатрични пациенти, получаващи 260 mg/m² веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m² веднъж дневно (без да се превишават 600 mg веднъж дневно) е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб 400 mg или 600 mg веднъж дневно.

Нарушена органна функция

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

При проучване за изследване на плодовитостта при мъжки плъхове, третирани с иматиниб в продължение на 70 дни преди чифтосването се наблюдава намаляване на теглото на тестисите и епидидимите и процента на подвижните сперматозоидите при доза от 60 mg/kg, която е приблизително равна на максималната клинична доза от 800 mg/kg, отнесена към повърхността на тялото. Това не се наблюдава при доза ≤ 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 постимплационна 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 постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден на 14 или на 15 гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0 и 4 ден след раждането е повишен. При поколение 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 ексенцефалия 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/m². Освен това е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m².

При 2-годишното проучване за карцерогеност при плъхове, приложението на иматиниб в дози от 15, 30 и 60 mg/kg/ден, води до статистически значимо понижено 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, парацитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/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 дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 1,2 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

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

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

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтитол, течен (E965)
Глицерол (E422)
Натриев бензоат (E211)
Ацесулфам калий (E950)
Лимонена киселина монохидрат
Аромат на ягода (ароматизиращи съставки, глицерил триацетат, вода, триетил цитрат)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка

3 години

След първото отваряне

30 дни; съхранявайте бутилката при температура не по-висока от 25° C

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

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

За условията за съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмен полиетилен терефталат (PET) със защитена от деца, защитена от отваряне

капачка (с ТЕ-ЕРЕ уплътнение), съдържаща 150 ml перорален разтвор.

Всяка опаковка съдържа 1 бутилка и една полипропиленова спринцовка за перорални форми с обем 10 ml (градуирана с деления по 0,25 ml, еквивалентни на 20 mg иматиниб) заедно с адаптер от полиетилен с ниска плътност.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Austria

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Иматиниб Коана 80 mg/ml перорален разтвор

EU/1/21/1568/001

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Austria

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И МЕЖДИННАТА
ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Коапаа 80 mg/ml перорален разтвор
иматиниб

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

Всеки ml разтвор съдържа 80 mg иматиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощните вещества включват натриев бензоат (E 211) и течен малтитол (E 965).
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор
Бутилка с обем 150 ml и спринцовка за перорални форми с обем 10 ml с адаптер.

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Не използвайте след 30 дни от първото отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 ° C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
След отваряне: Да не се съхранява над 25 ° C.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Коанаа Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austria

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1568/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Иматиниб Коанаа 80 mg / ml перорален разтвор (само върху вторичната опаковка)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Иматиниб Коапаа 80 mg/ml перорален разтвор иматиниб (imatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Иматиниб Коапаа и за какво се използва

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

Иматиниб Коапаа се използва за лечение на възрастни и деца при:

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

Иматиниб Коапаа се използва също и за лечение на възрастни при:

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинofilна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват

да се размножават неконтролируемо. Иматиноиб потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберианс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиноиб потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка ще използваме съкращенията, когато говорим за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиноиб Коапаа или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиноиб Коапаа

Иматиноиб Коапаа ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори, ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

Не приемайте Иматиноиб Коапаа:

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

Ако горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиноиб Коапаа.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиноиб Коапаа:

- ако имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
- ако приемате лекарството левотироксин, поради отстраняване на щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиноиб Коапаа може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиноиб Коапаа, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

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

По време на лечението с Иматиноиб Коапаа информирайте незабавно Вашия лекар, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиноиб Коапаа може да предизвика задържане на вода в

организма (тежка задръжка на течности).

Докато приемате Иматиноб Коапаа, Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

Деца и юноши

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

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

Други лекарства и Иматиноб Коапаа

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

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

Бременност, кърмене и фертилитет

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

Шофиране и работа с машини

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

Иматиноб Коапаа съдържа малтитол и натриев бензоат

Иматиноб Коапаа съдържа малтитол. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml перорален разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

Това лекарство съдържа 0,2 mg натриев бензоат (E211) на всеки ml.

3. Как да приемате Иматиниб Коапаа

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

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

Не спирайте приема на Иматиниб Коапаа, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Колко Иматиниб Коапаа да приемате

Употреба при възрастни

Вашият лекар ще Ви каже колко точно Иматиниб Коапаа да приемате.

– Ако се лекувате за ХМЛ:

Обичайната начална доза е или 400 mg, или 600 mg:

- 400 mg да се приемат като 5 ml веднъж дневно.
- 600 mg да се приемат като 7,5 ml веднъж дневно.

– Ако се лекувате за ГИСТ:

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 5 ml **веднъж** дневно.

При лечение на ХМЛ и ГИСТ, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза, в зависимост от това как се повлиявате от лечението. Ако Вашата доза е 800 mg (10 ml), трябва да приемате 5 ml сутрин и 400 mg вечер.

– Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:

Началната доза е 600 mg, които се приемат като 7,5 ml **веднъж** дневно.

– Ако се лекувате за МДС/МПЗ:

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 5 ml **веднъж** дневно.

– Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1,25 ml **веднъж** дневно. В зависимост от това как реагирате на лечението, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

– Ако се лекувате за ДФСП:

Дозата е 800 mg дневно (10 ml) и трябва да се приема като 5 ml сутрин и 5 ml вечер.

Употреба при деца и юноши

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

Начин на приложение и път на въвеждане

Иматиниб е за перорално приложение.

Вземете иматиниб по време на хранене с голяма чаша вода. Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Коанаа.

Измерване на дозата с помощта на предоставената спринцовка за перорални форми

Вашата опаковка съдържа бутилка с разтвор и пластмасова спринцовка за перорални форми, за да измерите точното количество течност, назначено за Вас. Цифрите от горната страна показват колко милилитра (ml) течност има в спринцовката.

Еквивалентност на дозата за спринцовка

Във всеки 0,25 ml се съдържат по 20 mg

Количество во иматиниб (mg)	Измерен о количество во (ml)	Количество во иматини б (mg)	Измерен о количество во (ml)	Количество во иматини б (mg)	Измерен о количество во (ml)	Количество во иматини б (mg)	Измерен о количество во (ml)
100mg	1,25 ml	280mg	3,5 ml	460mg	5,75 ml	640mg	8 ml
120mg	1,5 ml	300mg	3,75 ml	480mg	6 ml	660mg	8,25 ml
140mg	1,75 ml	320mg	4 ml	500mg	6,25 ml	680mg	8,5 ml
160mg	2 ml	340mg	4,25 ml	520mg	6,5 ml	700mg	8,75 ml
180mg	2,25 ml	360mg	4,5 ml	540mg	6,75 ml	720mg	9 ml
200mg	2,5 ml	380mg	4,75 ml	560mg	7 ml	740mg	9,25 ml
220mg	2,75 ml	400mg	5 ml	580mg	7,25 ml	760mg	9,5 ml
240mg	3 ml	420mg	5,25 ml	600mg	7,5 ml	780mg	9,75 ml
260mg	3,25 ml	440mg	5,5 ml	620mg	7,75 ml	800mg	10 ml

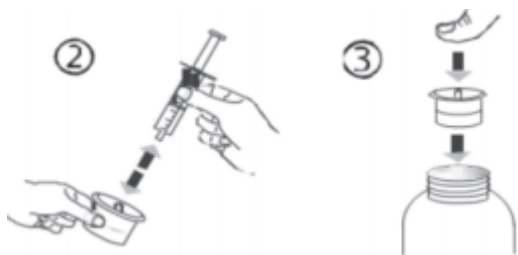
За педиатрични пациенти дозировката трябва да е най-близко до измереното количество в ml.

Указания за употреба:

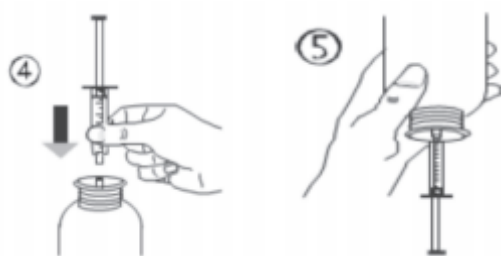
- Отворете бутилката: натиснете капачката и я завъртете обратно на часовниковата стрелка (Фигура 1)



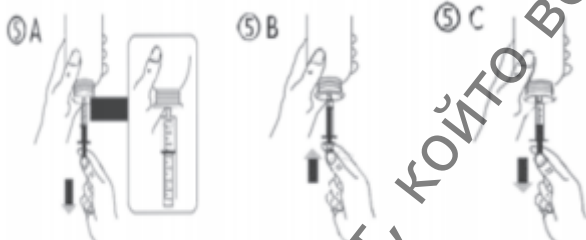
- Отделете адаптера от спринцовката (Фигура 2). Поставете адаптера в гърлото на бутилката (Фигура 3). Уверете се, че е добре фиксиран.



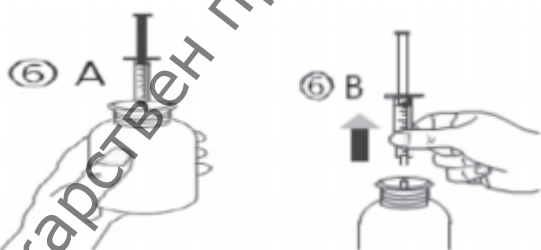
- Вземете спринцовката и я поставете в отвора на адаптера (Фигура 4). Обърнете бутилката с гърлото надолу (Фигура 5).



- Напълнете спринцовката с малко количество разтвор, като издърпате буталото надолу (Фигура 5A), след това натиснете буталото нагоре, за да премахнете възможни мехурчета (Фигура 5B). Издърпайте буталото до делението, съответстващо на количеството в милилитри (ml), предписано от Вашия лекар (Фигура 5C).



- Обърнете бутилката обратно в изправено положение (Фигура 6A). Извадете спринцовката от адаптера (Фигура 6B).



- Поставете края на спринцовката в устата си и бавно натиснете буталото напред, за да приемете лекарството.
- Изпийте цялото съдържание на спринцовката.
- Затворете бутилката с пластмасовата капачка на винт.
- Измийте спринцовката само с вода.

Колко продължително да се приема Иматииниб Коапаа

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Иматииниб Коапаа

Ако случайно сте приели твърде голямо количество разтвор, кажете **веднага** на Вашия лекар. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Иматииниб Коапаа

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) **или редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
- Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
- Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);

- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци, поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта);
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гърдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението);
- Хронична бъбречна недостатъчност.
- Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).

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

Други нежелани реакции могат да включват:

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

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

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

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

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

- Необясним косопад или изгъняване на косата;
- Изтръпване на ръцете от китката надолу или стъпалата;
- Ранички в устата;
- Болка и подуване на ставите;
- Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
- Понижена или повишена чувствителност на кожата;
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотвания.

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Иматиинб Коапаа

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и бутилката след „Годен до:“.
- Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- След отваряне на бутилката не съхранявайте при температура над 25 °C. Съдържанието на бутилката трябва да се изхвърли 30 дни след отваряне.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Иматиинб Коапаа

- Активното вещество е иматиинб (като мезилат). Един ml перорален разтвор съдържа 80 mg иматиинб (като мезилат)
- други съставки - течен малтитол (E965), глицерин (E422), натриев бензоат (E211), калиев ацесулфам (E950), лимонена киселина монохидрат, аромат на ягода (ароматизиращи съставки, глицерил триацетат, вода, триетил цитрат), пречистена вода (вижте точка 2 за повече информация относно съдържанието на малтитол и натрий).

Как изглежда Иматиинб Коапаа и какво съдържа опаковката

Imatinib Коапаа – бистър, жълт до кафеникавожълт разтвор.

Imatinib Коанаа е опакован в тъмна пластмасова бутилка с обем 150 ml със защитена от деца, защитена от отваряне капачка, съдържаща 150 ml перорален разтвор. Всяка опаковка съдържа 1 бутилка и една спринцовка за перорални форми с обем 10 ml с адаптер (градуирана с деления по 0,25 ml, еквивалентни на 20 mg иматиниб).

Притежател на разрешението за употреба

Coanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Austria

Производител

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Austria

Свържете се с местния титуляр на разрешението за употреба за информация относно това лекарство.

Тази листовка е преразгледана за последен път

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба