

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GLIVEC® (ГЛИВЕК) филмирани таблетки от 100 mg.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филм таблетка съдържа съответно 100 mg imatinib mesilate.

За помощните вещества, виж 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Много тъмно-жълти до кафяво-оранжеви филмирани таблетки, кръгли, с надпис "NVR" от едната страна и "SA" от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

GLIVEC® е показан за лечение на пациенти с ново-диагностицирана, позитивна по Филадельфийска хромозома (bcr-abl)(Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не може да бъде разглеждана като терапия на първи избор.

GLIVEC® също така е показан и за лечение на пациенти с Ph+ ХМЛ по време на хроничната фаза след неуспех на лечението с алфа-интерферон или във фаза на акцелерация, или бластна криза.

Ефектът на GLIVEC® върху изхода от костно-мозъчна трансплантация не е установен.

GLIVEC® също е показан за лечение на възрастни пациенти с неподлежащи на операция, положителни на Kit (CD 117) и/или метастазирани злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).

При възрастни пациенти, ефективността на GLIVEC® се основава на общия хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемост без прогресия при ХМЛ и обективната степен на отговор при ГИСТ (вж. Раздел 5.1. Фармакодинамични свойства). Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинични ползи или повишена преживяемост при ХМЛ и ГИСТ.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение.

Терапията трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на болни от хронична миелоидна левкемия или ГИСТ.

За дози от 400 mg и по-високи (виж предложената дозировка по-долу). Разрешени за употреба са и неделими таблетки от 400 mg.

Предписаната доза трябва да се приема през устата, по време на хранене и с голямо количество вода, за да се минимизира рискът от дразнене на стомашночревния тракт. Дневната доза може да се приема веднъж дневно или да се раздели в два приема, един - сутрин и един - вечер.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9250/24.06.04	
658/15.06.04	Медвал.



При пациенти, които не могат да погълнат филмираните таблетки, тяхното съдържание може да се разтвори в чаша минерална вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се постави в достатъчно количество течност (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се стрие с лъжица. Суспензията трябва да се погълне веднага след пълното разпадане на таблетката.

### Дозиране при ХМЛ

Препоръчаната доза GLIVEC® е 400 mg/ден за пациентите във хроничната фаза на ХМЛ. Хронична фаза на ХМЛ се дефинира, когато са налице следните критерии: бласти < 15% в кръвта и костния мозък, базофилни клетки в периферната кръв <20%, тромбоцити >100 x 10<sup>9</sup>/l.

Препоръчаната доза GLIVEC® е 600 mg/ден за пациентите във фаза на акцелерация. Фаза на акцелерация се дефинира с присъствието на всяко от следните състояния: бласти ≥ 15%, но <30%, бласти плюс промиелоцити ≥30% в кръвта или костния мозък (осигуряване на бласти <30%), базофилни клетки в периферната кръв ≥20%, тромбоцити <100 x 10<sup>9</sup>/l без да е свързано с терапията.

Препоръчаната доза GLIVEC® е 600 mg/ден за пациентите във фаза на бластна криза. Бластна криза се дефинира, при бласти ≥ 30% в кръвта и костния мозък или наличие на екстрамедуларна болест, различна от хепатоспленомегалия.

Продължителност на лечението: В клиничните проучвания лечението продължава до прогресирането на заболяването. Не е изследван ефекта от спиране на лечението при достигане на пълен цитогенетичен отговор.

Може да се обсъжда увеличение на дозата от 400 mg до 600 mg при пациенти в хроничната фаза на заболяването, или от 600 на 800 mg (дадени като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фазата на акцелерация или бластна криза, само ако липсват тежки нежелани реакции, както и тежки, несвързани с левкемия, неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресиране на заболяването (по всяко време); невъзможност за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3-месечно лечение; загуба на постигнат предишен хематологичен отговор. Пациентите следва да бъдат строго мониториран при постепенно повишаване на дозата, като се има предвид потенциала за по-висока степен на поява на нежелани реакции при по-високите дози.

Дозирането при деца трябва да се извършва въз основа на телесната повърхност (mg/m<sup>2</sup>). Дози от 260 mg/m<sup>2</sup> и 340 mg/m<sup>2</sup> се препоръчват при деца с ХМЛ съответно в хронична и напреднала фаза. При това общата дневна доза при деца не трябва да превишава еквивалентните дози за възрастни от 400 и 600 mg респективно. Лечението трябва да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно – дневната доза да бъде приложена двукратно – сутрин и вечер. Препоръчителната доза по настоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. раздел 5.1. Фармакодинамични данни и 5.2. Фармакокинетични данни). Няма опит при използването на GLIVEC® при деца под тригодишна възраст.

### Дозиране при ГИСТ

Препоръчаната доза GLIVEC® е 400 mg/ден за пациентите с неподлежащи на операция и/или метастазирани злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).

Има ограничени данни относно ефекта от увеличение на дозата от 400 mg до 600 mg при пациенти с прогресиране на заболяването при по-ниската доза (вж. раздел 5.1).



Към този момент няма данни, които да подкрепят специфични препоръки за дозиране при пациенти с ГИСТ, основани на предварителна гастроинтестинална резекция. Мнозинството от пациентите (98%) при клиничните проучвания (вж. раздел 5.2) са били подложени на предварителна резекция. При всички пациенти, включени в проучването е имало поне двуседмичен период между резекцията и първата приложена доза GLIVEC®; все пак не е възможно да се направят допълнителни препоръки на базата на това проучване.

**Продължителност на лечението:** В клиничните проучвания при пациенти с ГИСТ, лечението продължава до прогресирането на заболяването. До времето на анализа продължителността на лечението е средно 7 месеца (7 дни до 13 месеца). Не е изследван ефекта от спиране на лечението при достигане на пълен цитогенетичен отговор.

### Определяне на дозата при нежелани реакции у пациенти с ХМЛ и ГИСТ

#### Нехематологични нежелани реакции

Ако се развие остра нехематологична нежелана реакция по време на лечението с GLIVEC®, то трябва да се спре, докато реакцията не претърпи обратно развитие. След това при необходимост лечението може да се възстанови, в зависимост от началната тежест на нежеланата реакция.

Ако се получи повишаване на билирубина повече от три пъти от установената горна граница на нормата или на чернодробните трансаминази повече от пет пъти от установената горна граница на нормата, терапията с GLIVEC® трябва да се преустанови, докато нивата на билирубина се върнат до по-малко от 1,5 пъти от установената горна граница на нормата, а на чернодробните трансаминази до по-малко от 2,5 пъти от установената горна граница на нормата. Лечението с Гливек след това се продължава с редуцирана дневна доза. При възрастни дозата трябва да бъде редуцирана от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, а при деца от 260 на 200 mg/m<sup>2</sup>/дневно или от 340 на 260 mg/m<sup>2</sup>/дневно .

#### Хематологични нежелани реакции

Препоръчва се намаление на дозата или спиране на лечението, ако се развие тежка неутропения и тромбоцитопения, като се следва дадената по-долу таблица.

#### Промяна на дозата при неутропения и тромбоцитопения

Хронична фаза на ХМЛ (начална доза 400 mg <sup>1</sup> )	АБН < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /л и/или Тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спрете GLIVEC® докато АБН ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцити ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Възстановете лечението с GLIVEC® при доза 400 mg<sup>1</sup>.</li> <li>3. В случай на възвръщане на АБН ≤ 1.0 x 10<sup>9</sup> /л и/или тромбоцити ≤ 50 x 10<sup>9</sup> /л, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с Гливек при намалена доза 300 mg<sup>2</sup>.</li> </ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза (начална доза 600 mg <sup>3</sup> )	АБН < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията не се дължи на левкемия (костно-мозъчен аспират или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, намалете дозата Гливек на 400 mg<sup>1</sup>.</li> <li>3. Ако цитопенията персистира седмици, намалете още до 300 mg<sup>4</sup>.</li> <li>4. Ако цитопенията продължава 4 седмици и не се дължи на левкемия, спрете.</li> </ol>



		Гливек, докато АБН $\geq 1.0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$ , след което възстановете лечението с доза 300 mg <sup>2</sup> .
<p>АБН – абсолютен брой неутрофили</p> <p><sup>1</sup> или 260 mg/m<sup>2</sup> при деца</p> <p><sup>2</sup> или 200 mg/m<sup>2</sup> при деца</p> <p><sup>3</sup> или 340 mg/m<sup>2</sup> при деца</p> <p><sup>4</sup> настъпва след поне едномесечно лечение</p>		

### Употреба при деца

Няма опит при използването на GLIVEC® при деца под тригодишна възраст. Опитът с GLIVEC® при деца с ХМЛ е ограничен до 14 пациента с ХМЛ в хронична фаза и 4 пациента с ХМЛ с бластна криза. Няма опит при деца и подрастващи с ГИСТ.

### Пациенти с чернодробна недостатъчност

Тъй като не са провеждани клинични изпитвания с GLIVEC® при пациенти с намалена чернодробна функция, не могат да се дават препоръки за специфично дозиране. Тъй като imatinib се метаболизира главно през черния дроб, ако чернодробната функция е нарушена, може да се очаква увеличение на серумната концентрация на GLIVEC® и лекарството би трябвало да се използва предпазливо от пациенти с чернодробни увреждания (вж. раздели 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

### Пациенти с бъбречна недостатъчност

Не са провеждани клинични проучвания с GLIVEC® при пациенти с понижена бъбречна функция (при проучванията са изключени пациентите със серумни концентрации на креатинина повече от 2 пъти надвишаващи горната граница на референтните стойности). Imatinib и неговите метаболити се екскретират незначително чрез бъбреците. Тъй като бъбречният клирънс на imatinib може да се пренебрегне, не се очаква намаляване на тоталния клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност. Въпреки това се препоръчва предпазливо използване при тежка бъбречна недостатъчност.

### Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на imatinib не е проучвана при пациенти в старческа възраст. Не се наблюдават забележими фармакокинетични разлики свързани с възрастта при пациенти в напреднала възраст в на хода клинични проучвания, в които повече от 20% от пациентите са на 65 и повече годишна възраст. Не са необходими специални препоръки за дозиране при пациенти в старческа възраст.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато GLIVEC® се прилага едновременно с друго лечение съществува възможност за лекарствени взаимодействия (вж. Раздел 4.5.)

Едновременната употреба на imatinib и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital или hypericum perforatum, също познат като St. John's Wort) могат значително да понижат плазмените нива на GLIVEC®, като увеличават потенциалния риск от провал



на терапията. Поради тази причина, едновременната употреба на силни СУРЗА4 индуктори с imatinib би следвало да се избягва (вж. раздел 4.5).

GLIVEC® се метаболизира главно през черния дроб и само 13% през бъбреците. Досега няма клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. GLIVEC® би следвало да се използва при пациенти с тежки чернодробни нарушения, само след много внимателна преценка на съотношението полза/риск. При тези случаи трябва внимателно да се мониторира показателите на периферната кръв и чернодробните ензими (вж. Раздели 4.2. Дозировка и начин на приложение и 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Трябва да се отбележи, че пациентите с ГИСТ могат да имат чернодробни метастази, което може да доведе до увреждане на черния дроб.

Съобщава се за случаи на сериозно задържане на течности (плеврален излив, оток, белодробен оток, асцит) при около 1 до 2% от болните, приемащи GLIVEC®. Ето защо се препоръчва болните да следят теглото си редовно. Неочаквано и бързо увеличение на теглото трябва внимателно да се проучи, и при необходимост да се предприемат съответни поддържащи и терапевтични мерки. При клинични проучвания се наблюдава повишена честота на тези явления у пациенти в напреднала възраст и такива с анамнеза за сърдечно заболяване. Поради тази причина пациентите със сърдечносъдови нарушения следва да се мониторира внимателно.

При клинични проучвания на ГИСТ са докладвани както гастроинтестинални, така и интратуморни кръвоизливи (вж. раздел 4.8). Базирайки се на известните до момента данни, не са установени предпоставки (напр. размер на тумора, локализация на тумора, нарушения в коагулацията), които да излагат пациентите с ГИСТ на висок риск от някой от двата типа кръвоизливи. Тъй като повишеният васкуларитет и склонност към кръвоизливи са част от нормалната клинична картина на ГИСТ, при всички пациенти следва да се прилагат стандартни методи и процедури за мониторинг и терапия на кръвоизливите.

#### **Лабораторни изследвания:**

По време на лечението с GLIVEC® трябва редовно да се прави пълна кръвна картина. Лечението с GLIVEC® на болни с ХМЛ е свързано с неутропения или тромбоцитопения. Честотата на тези цитопении обаче, зависи от стадия на заболяването; по-чести са при болните във фаза на акцелерация на ХМЛ или бластна криза в сравнение с болните в хроничната фаза на ХМЛ. Лечението с GLIVEC® може да бъде прекъснато или дозата да се намали, както се предлага в раздел 4.2.

Трябва редовно да се мониторира чернодробната функция (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза) при болните, получаващи GLIVEC®.

GLIVEC® и неговите метаболити не се отделят в значителна степен от бъбреците. Знае се, че креатининовият клирънс намалява с възрастта, а възрастта не повлиява значително кинетиката на GLIVEC®.

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

##### **Лекарства, повишаващи плазмената концентрация на imatinib:**

Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима СУРЗА4 (напр. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin) могат да намалят метаболизма и увеличат концентрацията на imatinib. При здрави доброволци се наблюдава значително увеличаване на плазмените нива на imatinib (средната  $C_{max}$  и AUC на imatinib чрез увеличение 26% и 40%, съответно) при едновременно



прилагане с еднократна доза кетоконазол (инхибитор на CYP3A4). Внимателно да се прилага GLIVEC® с инхибитори на CYP3A4.

#### **Лекарства, намаляващи плазмената концентрация на imatinib:**

Веществата, които индуцират активността на CYP3A4 могат да увеличат метаболизма и намалят плазмената концентрация на imatinib. Едновременната употреба на лекарства, индуктори на CYP3A4, например дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum* (позната като St. John's Wort) могат значително да намалят плазмените нива на GLIVEC®, повишавайки потенциалния риск от провал на терапията. Предварителното прилагане на многократни дози rifampicin, 600 mg/ден, последвано от единична доза GLIVEC® от 400 mg води до средно понижаване на  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с rifampin. Да се избягва едновременното приложение на rifampicin или други силни индуктори на CYP3A4 с imatinib.

#### **Лекарства, които променят плазмената си концентрация от Гливек.**

Imatinib увеличава средната  $C_{max}$  и AUC на simvastatin (субстрат на CYP3A4) 2 и 3,5 пъти съответно, което доказва инхибирането на CYP3A4 от imatinib. Ето защо е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане на GLIVEC® и субстрати на CYP3A4 с малка терапевтична ширина (напр. ciclosporin или pimozide). GLIVEC® може да повиши плазмената концентрация на други метаболизиращи от CYP3A4 лекарства (напр. триазолобензодиазепини, дихидропиридинови блокери на калциевите канали, някои инхибитори на HMG-CoA редуктаза, т.е. статини и др.).

Тъй като warfarin се метаболизира от CYP2C9 би следвало пациенти, които се нуждаят от антикоагулантна терапия да бъдат лекувани с ниско молекулен или стандартен хепарин.

*In vitro* Гливек инхибира активността на изоензима на цитохром P450 CYP2D6 при концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Общото действие на субстрати на CYP2D6 потенциално се увеличава при едновременно прилагане с GLIVEC®. Не са провеждани специфични проучвания, поради което е необходимо повишено внимание.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **Бременност**

Няма данни за употребата на imatinib при бременни жени. Проучванията върху животни показват репродуктивна токсичност (виж 5.3.), като потенциалният риск за плода е неизвестен. GLIVEC® не бива да се използва по време на бременност, освен ако не е крайно необходим. Ако се използва по време на бременност пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

### **Кърмене**

Не се знае дали imatinib се екскретира в човешкото мляко. При животните imatinib и/или неговите метаболити се екскретират в голяма степен в кърмата. Жените, които приемат GLIVEC® не трябва да кърмят.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тъй като няма специфични данни за това дали GLIVEC® влияе върху способността за шофиране и работа с машини, пациентите трябва да бъдат предупредени, че може да получат световъртеж или замъглено виждане по време на лечението с imatinib. Следователно се препоръчва внимание при шофиране или работа с машини.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пациентите в напреднал стадий на хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ) или злокачествени гастро-интестинални тумори (ГИСТ) могат да имат редица объркващи клинични прояви, които правят преценката за взаимосвързаност на нежеланите реакции трудна, поради множеството симптоми, свързани със съпътстващото заболяване, прогресирането му, както и с едновременното прилагане на много други лекарствени продукти.

В хода на клинични проучвания прекъсване на лекарството поради свързани с терапията нежелани реакции се наблюдава само при 1% от пациентите в хронична фаза, при 2% от болните във фазата на акцелерация и при 5% от болните с бластна криза. В проучванията при ГИСТ, лечението с GLIVEC® е прекъснато в 3% от случаите поради свързани с него нежелани реакции.

Нежеланите реакции са сходни при пациентите с ХМЛ и ГИСТ с две изключения. Миелосупресия се наблюдава в по-голяма степен при пациенти с ХМЛ спрямо пациенти с ГИСТ, което вероятно се дължи на съпътстващото заболяване. В клинично проучване на ГИСТ 7 пациента (5%) са имали СТС grade 3/4 гастроинтестинални хеморагии (3 пациента), интратуморни хеморагии (3 пациента) или и двете (1 пациент). Възможно е мястото на ГИСТ да е причина за гастроинтестиналната хеморагия (вж. раздел 4.4). Гастроинтестиналните и туморни хеморагии може да бъдат сериозни, в някои случаи фатални. Най-често съобщаваните, свързани с лечението нежелани реакции ( $\geq 10\%$ ), при двете показания са леко гадене, повръщане, диария, болка в корема, умора, миалгия, мускулни крампи и обриви. Повърхностни отоци са наблюдавани често във всички проучвания, и са описвани основно като периорбитални или отоци по долните крайници. Тези отоци обаче, рядко са тежки и се поддават на лечение с диуретици, допълнителни поддържащи мерки или чрез намаление на дозата на GLIVEC®.

Разнообразните нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо увеличаване на теглото с или без повърхностен оток могат общо да бъдат описани като "задръжане на течности". Те се лекуват чрез временно прекратяване на лечението с GLIVEC® и прилагане на диуретици и чрез други съответни поддържащи мерки. Все пак, някои от тези реакции може да бъдат тежки или животозастрашаващи. Няколко болни с бластна криза са починали с анамнеза за плеврален излив, застойна сърдечна и бъбречна недостатъчност. Няма специални находки по отношение на безопасността при педиатричните клинични проучвания.

#### Нежелани реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции, за които се съобщава по-често от изолиран случай, според системната локализация и честота. В зависимост от честотата те се определят като: много чести ( $>1/10$ ), чести ( $>1/100, \leq 1/10$ ), нечести ( $>1/1000, \leq 1/100$ ), редки ( $<1/1000$ ).

	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<b>Инфекции и паразитози</b>			Сепсис, пневмония, herpes simplex, herpes zoster, инфекции на горните дихателни пътища, гастроентерит	
<b>Нарушения на</b>	Неутропения,	Фебрилна	Панцитопения,	



кръвоносната и лимфна система	тромбоцитопения, анемия	неутропения	костномозъчна депресия	
Нарушения в метаболизма и храненето		Анорексия	Дехидратация, хиперурикемия, хипокалиемия, увеличен апетит, намален апетит, подагра, хипофосфатемия	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Психиатрични нарушения			Депресия, подтиснатост, намалено либидо	Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, нарушения на вкуса, парестезии, безсъние	Мозъчен кръвоизлив, синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, сънливост, мигрена, нарушения на паметта	Мозъчен оток, повишено интракраниално налягане, гърчове.
Увреждания на очите		Конюнктивит, увеличено съзлене, замъглено виждане	Дразнене в очите, конюнктивален кръвоизлив, сухота на очите, орбитален оток	Макуларна едема, папилоедема, хеморагия на ретината, хеморагии в стъкловидното тяло, глаукома.
Нарушения на слуха и вестибуларния апарат			Световъртеж, тинитус	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, белодробен оток, тахикардия	Перикарден излив, перикардит
Съдови нарушения			Хематом, повишено кръвно налягане, хипотония, зачервяване, студени крайници	Тромбоза, емболия
Респираторни, торакални и		Епистаксис, диспнея	Кашлица, плеврален	Белодробна фиброза





медиастинални нарушения			излив, фаринголарингеална болка	интерстициален пневмонит
Гастроинтестинални нарушения	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка	Коремни болки, подуване на корема, флатуленция, запек, гастро-езофагеален рефлукс, язви в устата	Кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, мелена, асцит, стомашна язва, гастрит, оригване, сухота в устата	Колит, илеус, чревна непроходимост панкреатит.
Хепатобилиарни нарушения		Увеличени чернодробни ензими	Жълтеница, хепатит, хипербилирубинемия	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожни тъкани	Периорбитален оток, дерматит/екзема /обриви	Оток на лицето, оток на клепачите, сърбеж, еритема, суха кожа, алопеция, нощни изпотявания	Петехии, контузии, увеличено изпотяване, уртикария, увреждания на ноктите, фоточувствителност, пурпура, хипотрихоза, възпаление на устните, кожна хиперпигментация, кожна хипопигментация, псориазис, ексфолиативен дерматит, булозни ерупции	Ангиедем, везикуларен обрив, синдром на Stevens-Johnson
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетни болки, включващи артралгия.	Оток на ставите	Ишиас, скованост на мускулите и ставите	
Бъбречни нарушения			Бъбречна недостатъчност, болки в бъбреците, повишена честота на уриниране, хематурия	
Нарушения на			Гинекомастия,	



репродуктивната система и млечните жлези			увеличение на гърдите, оток на скротума, менорагия, болки в зърната на гърдите, сексуална дисфункция	
Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на приложение	Задръжка на течности и оток, умора	Фебрилитет, слабост, втрисане	Умора, кръвоизлив	Масивни отоци в крайниците, трупа и гениталиите, туморни хеморагии/тумор на некроза.
Отклонения във физиологичните параметри и клинично-лабораторните показатели		Увеличено телло	Увеличение на серумната алкална фосфатаза, на серумния креатинин, намаляване на теллото, увеличение на серумната креатинфосфокиназа и серумната лактатдехидрогеназа	

### Нарушения в лабораторните показатели

#### Хематология

При ХМЛ цитопениите, особено неутропения и тромбоцитопения, са честа находка във всички проучвания, с предположение за повишена честота при по-високи дози – над 750 mg (проучване във фаза I). Възникването на цитопении е ясно зависимо от стадия на заболяването. Честотата на степен 3 или 4 неутропения (АБН под  $1.0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (брой тромбоцити под  $50 \times 10^9/l$ ), които са 4 до 6 пъти по-чести при бластна криза и фазата на акцелерация (58-62% и 42-58% съответно за неутропения и тромбоцитопения) в сравнение с новодиагностицирани пациенти в хроничната фаза на ХМЛ (14% неутропения и 7% тромбоцитопения). В новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ са наблюдавани 4-та степен на неутропения (АБН под  $0.5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (брой тромбоцити под  $10 \times 10^9/l$ ) при 2% и по-малко от 1% от болните, съответно. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно между 2 и 3 седмици и 3-4 седмици. Тези явления се преодоляват или чрез намаление на дозата, или чрез временно прекъсване на лечението с GLIVEC®, но понякога може да се наложи окончателно спиране на терапията.

При пациенти с ГИСТ се съобщава за анемия от 3-та и 4-та степен при 3,4% и 0,7% съответно, която може да се дължи на гастроинтестинално или вътретуморно кървене поне в някои от тези пациенти. 3-та и 4-та степен неутропения се наблюдава в съответно 4,1% и 3,4% от пациентите, а 3-та степен тромбоцитопения в 0,7% от пациентите. Няма пациенти с тромбоцитопения от 4-та степен.



Понижението на белите кръвни клетки и броя на неутрофилите се наблюдава главно през първите шест седмици от лечението, като стойностите им остават относително стабилни след това.

### **Биохимия**

Рядко се наблюдава значително повишение на трансминазите или билирубина (при по-малко от 4% от болните) и обикновено се преодоляват чрез намаление на дозата или временно прекъсване на лечението (средната продължителност на тези епизоди е 1 седмица). Лечението е трайно прекъснато поради постоянни нарушения на лабораторните чернодробни показатели при по-малко от 0,5% от болните. Има случаи на цитолитичен и холестатичен хепатит и чернодробна недостатъчност, като при някои изходът е бил фатален. [2,57].

### **4.9. Предозиране**

Опитът със дози по-високи от 800 mg е ограничен. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да му бъде дадено подходящото поддържащо лечение.

Пациент с миелоидна бластна криза е получил по невнимание 1200 mg GLIVEC® в продължение на 6 дни и е претърпял повишение на серумния креатинин от първа степен, асцити от 2-ра степен и повишение на нивата на чернодробните трансминази и повишение на билирубина от 3-та степен. Лечението му е било временно прекъснато и всички нормални стойности са се възстановили за една седмица. Лечението е продължено при доза 400 mg без подновяване на проблемите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: протеин-тирозинкиназен инхибитор, АТС код L01XX28

Imatinib е протеин-тирозинкиназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозинкиназата на ниво *in vitro*, клетъчно и *in vivo*. Веществото селективно инхибира пролиферацията и индуцира апоптоза в Bcr-Abl позитивните клетъчни линии, както и свежите левкемични клетки на болните от ХМЛ с Филадельфия-положителна хромозома (Ph+) и остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

*In vivo* веществото показва антитуморна активност като самостоятелен агент в животински модели, използващи Bcr-Abl позитивни туморни клетки.

В допълнение, imatinib е мощен инхибитор на рецептора на тирозинкиназите за свързване с образувания от тромбоцитите растежен фактор (PDGF), PDGF-R и фактора за стволовите клетки (SCF), c-Kit, инхибира PDGF- и SCF-медираните клетъчни процеси. *In vitro* imatinib инхибира пролиферацията и индуцира апоптоза в гастроинтестинални стромални туморни клетки, които експресират активираща *kit* мутация.

### **Клинични проучвания при ХМЛ**

Ефективността на GLIVEC® се основава на степента на общия хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемост без прогресия. Няма контролирани проучвания демонстриращи клинична полза, като подобряване на симптомите свързани със заболяването или повишена преживяемост.

Три големи, международни, отворени, неконтролирани фаза II проучвания са проведени при болни от ХМЛ, с Филадельфия-положителна хромозома (Ph+), в напреднала, бластна или акцелерирана фаза на заболяването, както и с други Ph+ левкемии или при болни от ХМЛ в хронична фаза, но без успех от предшестващото



лечение с интерферон-алфа (IFN). Проведено е голямо, отворено, мултицентрово, рандомизирано, многонационално проучване във фаза III при пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ. В добавка са били лекувани деца в две проучвания фаза I.

Във всички клинични проучвания 38-40% от болните са били на възраст над 60 години, а 10-12% - над 70 години.

*Хронична фаза, новодиагностицирани:* Това фаза III проучване сравнява лечението с GLIVEC® като монотерапия или комбинацията от интерферон-алфа (IFN) и цитарабин (Ara-C). Пациентите, показващи липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор (CHR) за 6 месеца, повишени бели кръвни клетки, никакъв голям цитогенетичен отговор (McyR) за 24 месеца), загуба на отговор (загуба на CHR или McyR) или тежка непоносимост към лечението, са подложени на смяна с алтернативното лечение. При лечението с GLIVEC® пациентите са получавали 400 mg дневно. В групата с IFN, пациентите са лекувани с таргетна доза IFN 5 MIU/ m<sup>2</sup> дневно, подкожно в комбинация с Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup> дневно, подкожно, за 10 дни/месечно.

Общо 1106 пациенти са рандомизирани, 553 за всяко рамо на лечение. Основните характеристики са добре балансирани между двете рамена. Средната възраст е 51 години (между 18 и 70 години), като 21,9% от пациентите са над 60 години. 59% от пациентите са мъже и 41% жени; 89,9% са от кавказка раса и 4,7 от черната раса. Средният период на проследяване за всички пациенти е бил 14 и 13 месеца за рамената с GLIVEC® и IFN съответно. Първичният критерий за ефикасност на това проучване е преживяемост без прогресия на болестта. Като прогресия се дефинира всяко от следващите явления: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на CHR или MCyR, или при пациенти, които не са достигнали CHR, повишаване на белите кръвни клетки, въпреки подходящото лечение. Големият цитогенетичен отговор, хематологичният отговор, времето за достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта са основните вторични критерии. Съответните данни за отговор са показани на Таблица 1. С данните, представени досега, определеният процент от пациентите без прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза на 12-тия месец е бил значително по-висок при групата с GLIVEC®, в сравнение с групата с IFN. (98,5% спрямо 93,1%, p < 0,001). Определеният процент на преживяемост без прогресия след 12 месеца е 97,2% при групата на GLIVEC® и 80,3% в контролната група. Има 11 и 20 смъртни случая, съответно в групата на GLIVEC® и на IFN (разликата не е сигнификантна).

**Таблица 1. Отговор при болните с новодиагностицирана ХМЛ**

(Най-добра степен на отговор)	GLIVEC® (n = 553)	IFN + Ara-C (n = 553)
<b>Хематологичен отговор</b> Степен на пълен хематологичен отговор (CHR rate n (%)) [95% CI]	522 (94.4%)* [92.1%, 96.2%]	302 (54.6%)* [50.4%, 58.8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b> Главен отговор n (%) [95% CI] Пълен CyR n (%) Частичен CyR n (%)	457 (82,6%)* [79.2%, 85.7%] 375 (67.8%)* 82 (14.8%)	112 (20,3%)* [17.0%, 23.8%] 41 (7.4%)* 71 (12.8%)



\* $p < 0,001$  Fisher's exact test

**Критерии за хематологичен отговор (всеки отговор се потвърждава след  $\geq 4$  седмици):**

Левкоцити  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/\text{л}$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в периферна кръв, базофили  $< 20\%$ , без екстрамедуларно засягане

**Критерии за цитогенетичен отговор:**

Пълнен отговор (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Основният (мајор) отговор (0 – 35%) съчетава както пълния, така и частичния отговор.

*Хронична фаза, неуспех от лечението с интерферон:* 532 болни са лекувани с начална доза 400 mg. Болните са били разпределени в следните 3 главни категории: хематологичен неуспех (29%), цитогенетичен неуспех (35%), или нетолерантност към интерферон (36%). Болните са имали предшестващо, средно 14 месеца лечение с интерферон в доза  $\geq 25 \times 10^6$  IU/седмично и всички са били в късна хронична фаза, като средното време от поставяне на диагнозата е било 32 месеца. Главният показател за ефективност на проучването е степента на основния цитогенетичен отговор (пълнен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафази в костния мозък).

В това проучване 60% от болните са достигнали основния цитогенетичен отговор, който е бил пълнен при 42% (потвърдени 30%) от болните (табл. 2). Пълнен хематологичен отговор е бил наблюдаван при 93% от пациентите.

*Фаза на акцелерация:* включени са 235 болни във фаза на акцелерация на заболяването. Първите 77 болни са започнали с доза 400 mg, по-късно протоколът се променя и позволява по-високи дози, като останалите 158 пациенти са започнали лечение с доза 600 mg.

Основният показател за ефективност е степента на хематологичния отговор, определен или като пълнен хематологичен отговор, без белези на левкемия (т.е. очистване на костния мозък и периферната кръв от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв, както е при пълния отговор) или връщане към хроничната фаза на заболяването. Потвърден хематологичен отговор е получен при 70% от болните (Табл. 2). Важно е да се отбележи, че 25% от болните са постигнали и голям цитогенетичен отговор, който е бил пълнен при 18% от тях (потвърдени 13%). За болните, лекувани със 600 mg, 12-месечната преценка за степента на преживяемост без прогресиране на заболяването и обща преживяемост е, съответно 67% и 79%.

*Миелоидна бластна криза:* включени са 260 болни с миелоидна бластна криза. 95 (37%) от тях са имали предшестваща химиотерапия за лечение на фаза на акцелерация или бластна криза ("лекувани преди пациенти"), докато 165 (63%) не са били лекувани ("нелекувани пациенти"). Първите 37 болни са започнали лечение с 400 mg, по-късно протоколът се променя и позволява по-високи дози, като останалите 223 пациенти са започнали лечение с доза 600 mg.

Основният показател за ефективност е степента на хематологичния отговор, определен или като пълнен хематологичен отговор, без белези на левкемия или връщане към хроничната фаза на заболяването, като се използват същите критерии, използвани в проучването за фазата на акцелерация. В това проучване 31% от болните са постигнали хематологичен отговор (36% при нелекуваните преди болни и 22% при лекуваните преди болни). Степента на отговор е била по-висока сред болните, лекувани с доза от 600 mg (33%) в сравнение с болните, лекувани с 400 mg (16%,  $p = 0.0220$ ). Настоящата оценка за средната преживяемост на нелекуваните и лекувани преди това пациенти е, съответно 7,7 и 4,7 месеца.



**Лимфоидна бластна криза:** ограничен брой пациенти са били включени във фаза I проучвания (n=10). Степента на хематологичния отговор е била 70% с продължителност от 2-3 месеца.

**Таблица 2. Отговор при болните с ХМЛ**

	Проучване 0110 Хронична фаза Неуспех от лечението с IFN (n = 532)	Проучване 0109 Фаза на акцелерация (n = 235)	Проучване 0102 Миелоидна бластна криза (n = 260)
	% пациенти (CI <sub>95%</sub> )		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	93% (91-95.4)	70% (63.5-75.1)	31% (25.2-36.8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	93%	39%	7%
Няма белези на левкемия (НБЛ)	Няма данни	12%	5%
Връщане към хронична фаза (ВХФ)	Няма данни	20%	18%
Голям (мажор) цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	60% (55.8-64.3)	25% (19.7-31.2)	13.5% (11.2-20.4)
Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [CI <sub>95%</sub> ]	42% (30%)[26-34]	18% (4%)[2.1-7.7]	7% (1.5%) 0.4-3.9
Частичен	19%	7%	8%
<p><sup>1</sup> Критерии за хематологичен отговор (всеки отговор се потвърждава след ≥4 седмици):</p> <p>ПХО: Проучване 0110 (левкоцити &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, миелоцити+метамиелоцити &lt; 5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в периферна кръв, базофили &lt; 20%, без екстрamedуларно засягане) и в проучване 0102 и 0109 (АБН ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък &lt; 5%, без екстрamedуларно засягане).</p> <p>НБЛ: Същите критерии както при ПХО, но АБН ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (само за 0102 и 0109)</p> <p>ВХФ: &lt; 15% бласти в костния мозък и периферната кръв, &lt; 30% бласти + промиелоцити в костния мозък и периферната кръв, &lt; 20% базофили в периферната кръв, без друго екстрamedуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).</p> <p><sup>2</sup> Критерии за цитогенетичен отговор:</p> <p>Големият цитогенетичен отговор съчетава както пълен, така и частичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%).</p> <p><sup>3</sup> Пълен цитогенетичен отговор, потвърден чрез повторна костномозъчна цитогенетична оценка, поне един месец след началното костномозъчно изследване.</p>			

**Педиатрични пациенти:** Общо 26 пациента на възраст под 18 години с ХМЛ в хронична фаза (n=11) или във фаза на бластна криза или Ph+ остри левкемии (n=15) са включени в проучване фаза I с увеличаване на дозата. Това е популация пациенти, предварително претърпели тежко лечение, като 46% от тях са получили предварително КМТ и 73 % са получили предварително мулти-агентна хемотерапия. Средната възраст е 12 години (интервал 3 –17 г.). Между пациентите с ХМЛ 27% са между 3 и 12 годишна възраст и 60% са между 3 и 12 годишна възраст. Пациентите са третирани с дози GLIVEC® 260 mg/m<sup>2</sup>/дневно (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/дневно (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/дневно (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/дневно (n=5). От 9 пациенти в хронична фаза на ХМЛ и предоставени цитогенетични данни 4 (44%) и 3 (33%) са получили пълен или частичен цитогенетичен отговор, респективно за степен на McyR от 77%.

Допълнително 8 деца (3 с ХМЛ, 4 с акутна левкемия и 1 с лимфоцитна бластна



криза ) са лекувани в друго проучване фаза I. Три от тях са получили доза от 173 до 200 mg/m<sup>2</sup>/дневно, 4 – доза от приблизително 260 mg/m<sup>2</sup>/дневно и едно – доза от 360 mg/m<sup>2</sup>/дневно. Двама от всеки 3 пациенти в хронична фаза на ХМЛ са получили пълен цитогенетичен отговор. Между всички 34 пациенти няма специални находки по отношение на безопасността в сравнение с проучванията при възрастни. Между 12 пациенти, при които не е наблюдаван отговор и дозата е била увеличена от 400 mg на 600 mg , поради прогресиране на заболяването, 2 пациенти са постигнали стабилизиране на заболяването.

### Клинични проучвания при ГИСТ

Проведено е отворено, рандомизирано, неконтролирано, многонационално проучване във фаза 2 при пациенти с неподлежащи на операция или метастазирани злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). При това изследване 147 пациенти са проследени и рандомизирани да получават 400 mg или 600 mg орално дневно в продължение на до 24 месеца. Тези пациенти варират по възраст от 18 до 83 години и имат патологична диагноза на Kit - позитивен злокачествен ГИСТ, който не подлежи на операция и/или е метастазирал. Имунохистохимията обикновено се провежда с Kit – антитела (A – 4502, заешки поликлонален антисерум, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) според анализа с абидин-биотин-пероксидазния комплексен метод след антигенно възстановяване.

Първичните данни за ефикасност се базират на обективните степени на отговор. Изисква се туморите да бъдат измерими поне по един показател на заболяването и характеристиката на отговора се базира на критериите на Southwestern Oncology group (SWOG). Резултатите са представени на Таблица 3.

Таблица 3.

#### Най-добър туморен отговор при изследване STIB2222 (GIST)

	Всички дози (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Най-добър отговор	
Пълен отговор	0
Частичен отговор	59 (40.1)
Стабилизирано заболяване	61 (41.5)
Прогресиращо заболяване	18 (12.2)
Не може да се установи	7 (4.8)
Неизвестно	2 (1.4)

Няма разлика в степените на отговор в двете дозови групи. Значителен брой от пациентите са със стабилизирано заболяване по време на междинния анализ. Понататъшния анализ при 61 пациенти със стабилизирано заболяване показва, че 19 пациенти имат редуция > 25%, (но < 50%) в измеримото заболяване и 28 имат частичен отговор, все още непотвърден до приключване на времето на събиране на данните. При продължаващ последователен период от средно 7 месеца (7 дни до 13 месеца) не е имало прогресиране в нито един повлияващ се от лечението пациент.

### 5.2. Фармакокинетични свойства



## Фармакокинетика на GLIVEC®

Фармакокинетиката на GLIVEC® е проучена в дозовия интервал от 25 до 1000 mg. Плазмените фармакокинетични профили са анализирани на ден 1 и или на ден 7 или на ден 28, до което време плазмените концентрации достигат стабилно равновесие.

### Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност на imatinib е 98%. Коефициентът на вариабилност за плазмената AUC на imatinib се различава значително при различните пациенти след перорална доза. Ако се приеме с храна, съдържаща много мазнини, степента на абсорбция на imatinib намалява минимално (11% намаление на  $C_{max}$  и удължение на  $T_{max}$  с 1,5 часа), като в лека степен се намалява и AUC (7,4%) в сравнение с условията на гладно. Повлияването на лекарствената абсорбция от операция на стомашно-чревния тракт не е проучвано.

### Разпределение

При клинично значими концентрации на imatinib, свързването с плазмените протеини е приблизително 95% на базата на *in vitro* експерименти, най-вече с албумин и алфа – кисел - гликопротеин, със слабо свързване към липопротеин.

### Метаболизъм

Главният циркулиращ метаболит при хората е N-деметирано пиперазиново производно, което притежава мощност *in vitro* близка до тази на изходното лекарство. Плазмената AUC за този метаболит е определена като 16% от AUC на imatinib.

65% от радиоактивността в организма се дължи на imatinib и N-диметиловият метаболит ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Останалата радиоактивност в организма се дължи на множество по-незначителни метаболити.

*In vitro* резултатите показват, че CYP3A4 е главният изоензим от P450 при човека, който катализира биотрансформацията на imatinib. От лекарствените продукти с потенциал за съпътстваща терапия (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norloxacin, penicillin V) само erythromycin ( $IC_{50}$   $\mu$ M) и fluconazole ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) показват потенциал за инхибиране на метаболизма на imatinib, който би могъл да има клинична значимост.

*In vitro*, imatinib е конкурентен инхибитор на маркерите за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5.  $K_i$  стойностите при човешки чернодробни микросоми са съответно 27, 7.5 и 7.9  $\mu$ mol/l. Максималните плазмени концентрации на imatinib при пациенти са 2 - 4  $\mu$ mol/l, вероятно в следствие от инхибирането на CYP2D6 и/или CYP3A4/5-медиацията метаболизъм. Imatinib не повлиява биотрансформацията на 5-fluorouracil, но инхибира метаболизма на racitaxel в резултат от конкурентно инхибиране на CYP2C8 ( $K_i$  = 34.7  $\mu$ M). Тази  $K_i$  стойност е много по-висока от очакваните плазмени нива на imatinib при пациенти, следователно не се очаква взаимодействие при едновременно прилагане на 5-fluorouracil или racitaxel заедно с imatinib.

### Елиминиране

Основавайки се на откриването на съединението след перорална доза imatinib, маркирана с  $^{14}C$ , около 81% от дозата се откриват в рамките на 7 дни в изпражненията (68% от дозата) и урината (13%). Непромененият imatinib съставлява 25% от дозата (5% в урината, 20% в изпражненията), останалата част са метаболити.





### **Плазмена фармакокинетика**

След перорален прием от здрави доброволци, е изчислено  $t_{1/2}$  около 18 h, което предполага, че еднократното дневно дозиране е подходящо. Нарастването на средната AUC с нарастване на дозата е линейно и пропорционално на дозата в интервала 25-1000 mg imatinib след орален прием. Не са наблюдавани промени в кинетиката на imatinib при многократно дозиране, акумулирането е 1,5-2,5 пъти при постигане на стабилно равновесие, когато дозата е веднъж дневно.

### **Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ**

При пациенти с ГИСТ плазмената концентрация в steady state е била 1.5 пъти по-висока от тази при пациенти с ХМЛ при същата доза (400 mg дневно). Основавайки се на анализа на предварителния фармакокинетичен потенциал на популацията с ГИСТ е установено, че три променливи (албумин, брой бели кръвни клетки и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на imatinib. Понижените стойности на албумина са причина за понижен клирънс (CL/f), а повишеният брой на белите кръвни клетки води до понижение на CL/f. Все пак тези данни не са достатъчно изразени за да доведат до необходимост от адаптиране на дозата. В тази популация пациенти, наличието на чернодробни метастази би могло да доведе до чернодробна недостатъчност и понижен метаболизъм.

### **Популационна фармакокинетика**

Основавайки се на анализа на популационната фармакокинетика при пациенти с ХМЛ, се отчита малък ефект на възрастта върху обема на разпределение (12% увеличение при болните над 65 години). Тази промяна не се счита за клинично значима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на imatinib е такъв, че за болен с тегло 50 kg средният клирънс се очаква да бъде 8,5 l/h, докато за болен с тегло 100 kg клирънсът нараства на 11,8 l/h. Тези промени не се отчитат като достатъчно значими, за да налагат промяна на дозата в зависимост от телесното тегло. Полът не оказва ефект върху кинетиката на imatinib.

### **Фармакокинетика при деца**

Както и при възрастните пациенти imatinib се абсорбира бързо след перорален прием при деца в проучване фаза I. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m<sup>2</sup> достигат същата проява както дозите от 400 и 600 mg съответно при възрастни. Сравнението на AUC (0-24) в ден 8 и ден 1 при ниво на дозата 340 mg/m<sup>2</sup> показва кумулиране 1,7 пъти при повтарящи се еднократни дози.

### **Нарушена органна функция**

Imatinib и неговите метаболити не се екскретират значително през бъбреците. Може да се очаква увеличено излагане на imatinib при нарушена чернодробна функция. При болни с чернодробни увреждания GLIVEC® трябва да се използва внимателно. (Виж раздели 4.2 и 4.4.).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Изследванията за многодозова токсичност показват леки до умерени хематологични промени при плъхове, кучета и маймуни, съпроводени с промени на костния мозък при плъхове и кучета.

Черният дроб е прицелен орган при плъхове и кучета. Леко до умерено увеличение на трансаминазите и слабо понижение на холестерола, триглицеридите, общия белтък и нивата на албумините се наблюдават и в двата животински вида. При тежка



чернодробна токсичност, съпроводена с повишени нива на чернодробните ензими, чернодробна клетъчна некроза, некроза и хиперплазия на жлъчния канал, се наблюдава при кучета, третирани в продължение на 2 седмици.

Бъбречна токсичност, съпроводена с огнищна минерализация, дилатация на бъбречните тубули и тубулна некроза, се наблюдава при маймуни третирани с Imatinib в продължение на две седмици. Повишен BUN и креатинин се наблюдават в някои от тези животни. Хиперплазия на преходния епител в областта на бъбречната папила и пикочния мехур, без промени в показателите на серума и урината, се наблюдават при дози  $\geq 6$  mg/kg в 13-седмично проучване при плъхове, като показателите на серума и урината остават без промяна. При хроничното лечение с imatinib се наблюдава увеличение на опортюнистичните инфекции.

В 39-седмично проучване при маймуни, NOAEL не е установен при най-ниската доза от 15 mg/kg, която е приблизително една трета от максималната човешка доза от 800 mg, базирана на телесната повърхност. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

При *in vitro* изследване на бактериални клетки (Ames test), *in vitro* изследване на клетки от бозайник (миша лимфома) и при *in vivo* изследване на плъхове (микронуклеарен тест) се установи, че Imatinib не е генотоксичен. Положителни генотоксични ефекти на Imatinib за кластогенност (хромозомна аберация) в присъствието на метаболитна активация са наблюдавани при *in vitro* изследване на клетки от бозайник (яйчник на китайски хамстер). Два от междинните продукти на производствения процес, които се съдържат в крайния продукт имат положителен мутаген ефект при изследването по Амес (Ames assay). Един от тези междинни продукти има положителни резултати и при изследването на миши лимфом.

В изследване плодовитостта на мъжки плъхове, третирани с Imatinib 70 дни преди чифтосване, се установи намаление на теглото на тестисите и семенните торбички и процента на подвижните сперматозоиди при доза от 60 mg/kg. Тази доза е приблизително еквивалентна на максималната клинична доза от 800 mg/kg, базирана на телесната повърхност. Това не се наблюдава при дози  $\leq 20$  mg/kg. Леко до умерено намаление на сперматогенезата се наблюдава и при кучета при доза  $\geq 30$  mg/kg. При женски плъхове, приемали Imatinib 14 дни преди чифтосване до 6-я гестационен ден, не се наблюдава ефект върху чифтосването и броя на бременните женски. При доза от 60 mg/kg, при женски плъхове, се установява значителна постимплантационна фетална загуба и намален брой на живите фетуси. Това не се наблюдава при дози  $\leq 20$  mg/kg.

При изследване на пре- и постнаталния стадий при плъхове, в групата приемала 45mg/kg на ден, се наблюдава кръвотечение от вагината на 14-я или 15-я гестационен ден. При същата доза броят на мъртво родените и починалите между 0-я и 4-я ден след раждането се увеличава. При F<sub>1</sub> поколение, при същото дозово ниво, средната телесна маса се намалява от раждането до смъртта и броят на новородените достигащи критерий за отделяне е леко занижен. F<sub>1</sub> фертилността не е засегната, но се наблюдава увеличен брой резорбции и намален брой жизнеспособни фетуси при дозата от 45mg/kg на ден. Нивото без отговор при родилите животни и F<sub>1</sub> поколението е 15mg/kg на ден (1/4 от максималната човешка доза от 800 mg).

Imatinib е тератогенен при плъхове, когато се прилагат дози > 100mg/kg по време на органогенезата. Тази доза е приблизително еквивалентна на максималната клинична доза от 800 mg/kg, базирана на телесната повърхност. Тератогенните ефекти включват енцефалия или енцефалоцеле, липсващи или редуцирани фронтални и липсващи париетални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози  $\leq 30$  mg/kg.

Проучвания за канцерогенност са в процес на провеждане.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Таблетна маса:  
Cellulose microcrystalline  
Crospovidone  
Hypromellose  
Magnesium stearate  
Silica, colloidal anhydrous

Таблетна обвивка:  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide yellow (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Няма данни.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се пази от влага.

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

PVC/alu блистери.  
Всяка опаковка съдържа 20 или 60 филмирани таблетки.

### **6.6 Инструкции при използване и работа с лекарството, както и инструкции за изхвърляне.**

Няма специални изисквания.

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

**Novartis Pharma Services Inc.**  
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel  
Switzerland

### **Представителство в България:**

Novartis Pharma Services Inc.  
София 1164  
Пл. "Йоан Павел II", 1  
Тел: 02/96 00 300  
Факс: 02/96 34 194

## **8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

**Novartis Pharma Stein AG**  
Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein  
Switzerland



**Novartis Pharma GmbH**  
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg  
Germany

**Novartis Pharma GmbH**  
Öflingerstrasse 44, D-79664 Wehr/Baden,  
Germany

**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**10. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ**

**11. ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

11.11.2003

