

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Капсули от 50 мг
GLIVEC (ГЛИВЕК) твърди капсули от 50мг
Капсули от 100 мг
GLIVEC (ГЛИВЕК) твърди капсули от 100 мг

7698, 7699	
27-06-03	
071/27-06-03	Меню

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е imatinib mesylate.

Капсули от 50 мг.
Всяка капсула съдържа 50 мг imatinib mesylate.

Капсули от 100 мг.
Всяка капсула съдържа 100 мг imatinib mesylate.

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Капсули от 50 мг.
Бяла до жълтеникава прахообразна субстанция, поставена във светло-жълти непрозрачни капсули, означени като "NVR SH".

Капсули от 100 мг.
Бяла до жълтеникава прахообразна субстанция, поставена във сиво-оранжеви непрозрачни капсули, означени като "NVR SI".

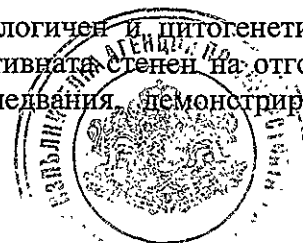
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Гливек е показан за лечение на болни с ново-диагностицирана, позитивна за хромозома Philadelphia (bcr-abl)(Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), както и за лечение на пациенти с Ph+ ХМЛ по време на бластна криза, във фаза на акцелерация или хроничната фаза след неуспех на лечението с алфа-интерферон.

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

Ефективността на Гливек се основава на общия хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемост без прогресия при ХМЛ и обективната стабилност на отговор при ГИСТ (вж. Раздел 5.1.). Няма контролирани изследвания, демонстриращи повишена преживяемост.



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.

Предписаната доза трябва да се приема през устата, веднъж дневно по време на хранене и с голямо количество вода.

При пациенти (напр. деца), които не могат да поглъщат капсулите, тяхното съдържание може да се разтвори в чаша дестилирана вода или ябълков сок. Тъй като проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и потенциалният риск за човешкия ембрион не е известен, жени в репродуктивна възраст, които отварят капсулите, трябва да бъдат посъветвани да внимават със съдържанието им и да избягват контакт с кожата и очите или инхалиране (Вж. 4.6. Бременност и кърмене). Ръцете трябва да се измият веднага след боравене с отворени капсули.

Дозиране при ХМЛ

Препоръчаната доза Гливек е 400 мг/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 10⁹/л.

Препоръчаната доза Гливек е 600 мг/ден за пациентите във фаза на акцелерация. Фаза на акцелерация се дефинира с присъствието на всяко от следните състояния: бласти > 15%, но <30% в кръвта и костния мозък (осигуряване на <30% бласти), базофилни клетки в периферната кръв >20%, тромбоцити <100 x 10⁹/л без да е свързано с терапията.

Препоръчаната доза Гливек е 600 мг/ден за пациентите във фаза на бластна криза. Бластна криза се дефинира, когато бластите са ≥ 30% в кръвта и костния мозък или присъства 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 мг до 600 мг при пациенти в хроничната фаза на заболяването, или от 600 на 800 мг (дадени като 400 мг два пъти дневно) при пациенти във фазата на акцелерация или бластна криза, само ако липсват тежки нежелани реакции, както и тежка, несвързана с левкемията 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.

Дозирането при деца трябва да бъде на базата на телесната повърхност (mg/m²). Дози от 260 mg/m² и 340 mg/m² се препоръчват при деца с ХМЛ в хронична и напреднала фаза респективно. При това общата дневна доза за 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 засега се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. раздел 5.1. Фармакодинамични данни и 5.2. Фармакокинетични данни). Няма опит при използването на Гливек при деца под тригодишна възраст.

Дозиране при ГИСТ

Препоръчаната доза Гливек е 400 мг/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 мг до 600 мг при пациенти с прогресиране на заболяването при по-ниската доза (вж. раздел 5.1).

Засега няма данни, които да подкрепят специфични препоръки за дозиране при пациенти с ГИСТ, основани на предварителна гастроинтестинална резекция. Мнозинството от пациентите (98%) при клиничните изпитвания (вж. раздел 5.2). За всички пациенти при изследването е валидно, че има поне двуседмичен период между резекцията и първата приложена доза Гливек, но не могат да бъдат правени допълнителни препоръки, базирано на това изследване.

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 нехематологична нежелана реакция по време на лечението с Гливек, то трябва да се спре, докато реакцията не претърпи обратно развитие. След това при необходимост лечението може да се възстанови, като се държи сметка за началната тежест на нежеланата реакция.

Ако се получи повишаване на билирубина повече от три пъти от установената горна граница на нормата или на чернодробните трансминази повече от пет пъти от установената горна граница на нормата, Гливек трябва да бъде спрял, докато нивата на билирубина се върнат до по-малко от 1,5 пъти от установената горна граница на нормата, а на чернодробните трансминази 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/m²/дневно или от 340 на 260 mg/m²/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	АБН $\leq 1.0 \times 10^9$ /л	1. Спрете Гливек докато АБН $\geq 1.5 \times 10^9$ /л и
------------------	-------------------------------	---



ХМЛ (начална доза 400 мг ²)	и/или Тромбоцити $\leq 50 \times 10^9$ /л	тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Възстановете лечението с Гливек при доза 400 мг. 3. В случай на възвръщане на АБН $\leq 1.0 \times 10^9$ /л и/или тромбоцити $\leq 50 \times 10^9$ /л, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с Гливек при намалена доза 300мг.
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза (начална доза 600 мг ³)	¹ АБН $\leq 0.5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцити $\leq 10 \times 10^9$ /л	1. Проверете дали цитопенията не се дължи на левкемия (костно-мозъчна биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, намалете дозата Гливек на 400 мг. 3. Ако цитопенията персистира две седмици, намалете още до 300 мг ⁴ . 4. Ако цитопенията продължава 4 седмици и не се дължи на левкемия, спрете Гливек, докато АБН $\geq 1.0 \times 10^9$ /л и/или тромбоцити $\geq 20 \times 10^9$ /л, след което възстановете лечението с доза 300 мг.
<p>АБН – абсолютен брой неутрофили</p> <p>¹ настъпва след поне едномесечно лечение</p> <p>² или 260 mg/m² при деца</p> <p>³ или 340 mg/m² при деца</p> <p>⁴ или 200 mg/m² при деца</p>		

Употреба при деца

Няма опит при използването на Гливек при деца под тригодишна възраст.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

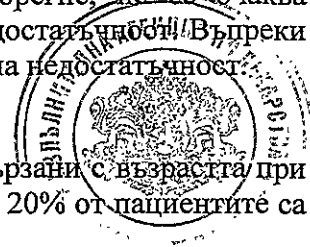
Тъй като не са провеждани клинични изпитвания с Гливек при пациенти с намалена чернодробна функция, не могат да се дават препоръки за специфично дозиране. Тъй като иматиниб се метаболизира главно през черния дроб, ако чернодробната функция е нарушена, може да се очаква увеличение на серумната концентрация на Гливек и медикаментът би трябвало да се използва предпазливо от пациенти с чернодробни увреждания.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Иматиниб и неговите метаболити се екскретират незначително чрез бъбреците. Тъй като бъбречният клирънс на иматиниб 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 старческа възраст

Не се наблюдават забележими фармакокинетични разлики свързани с възрастта при възрастни пациенти в клинични изпитвания, 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 активното вещество или което и да е от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Гливек се прилага заедно с друго лечение има възможност за лекарствени взаимодействия (вж. Раздел 4.5.)

Пациент, който е взимал редовно парацетамол за намаляване на температурата е починал от остра чернодробна недостатъчност. Тъй като етиологията засега е неизвестна, се изисква специално внимание при използване на парацетамол.

Гливек трябва да се взема по време на хранене и с голямо количество вода, за да се сведе до минимум рискът от гастро-интестинални нарушения.

Гливек се метаболизира главно през черния дроб и само 13% през бъбреците. Досега няма клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. Гливек трябва да се използва при пациенти с тежки чернодробни нарушения, само след много внимателна преценка на отношението полза/риск. При тези случаи трябва внимателно да се мониторира показателите на периферната кръв и чернодробните ензими (вж. Раздели 4.2. и 4.8.). 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 Гливек. 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 изследвания има повишена честота на тези явления у пациенти в старческа възраст и такива с предварителна история на сърдечно заболяване.

При клинични изпитвания на ГИСТ е съобщено, че 8 пациенти (5,4%) са имали хеморагия от гастроинтестиналния тракт, а четирима (2,7%) са имали хеморагия на местоположението на тумора. Туморните хеморагии биват както интраабдоминални, така и интрахепатални в зависимост от анатомичното локализиране на туморните лезии. Гастроинтестиналното разположение на туморите може би допринася за гастроинтестиналното кървене при тази популация пациенти.

Лабораторни изследвания:

По време на лечението с Гливек трябва редовно да се прави пълна кръвна картина. Лечението на болни с ХМЛ посредством Гливек е свързано с неутропения или тромбоцитопения. Честотата, обаче, на тези цитопении зависи от стадия на заболяването; по-чести са при болните във фаза на акцелерация на ХМЛ или блатна криза в сравнение с болните в хроничната фаза на ХМЛ. Лечението с Гливек може да бъде прекъснато или дозата да се намали, както се предлага в параграф 4.2 (Дозировка и начин на приложение).



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

Гливек 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 Гливек.

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

Лекарства, които могат да променят плазмената концентрация на иматиниб

Лекарства, повишаващи плазмената концентрация на иматиниб:

Веществата, които инхибират активността на изоензима на цитохром P450 CYP3A4 могат да намалят метаболизма и увеличат концентрацията на иматиниб. При здравите доброволци се наблюдава значително увеличаване на излагането на действието на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб чрез увеличение 26% и 40%, съответно) при едновременно прилагане на кетоконазол (инхибитор на CYP3A4). Внимателно да се прилага Гливек с инхибитори от семейството на CYP3A4.

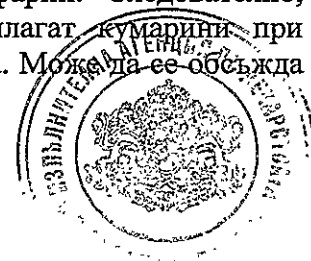
Лекарства, намаляващи плазмената концентрация на иматиниб:

Веществата, които индуцират активността на CYP3A4 могат да увеличат метаболизма и намалят плазмената концентрация на иматиниб. Едновременната употреба на лекарства, индуциращи CYP3A4, например дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum* (позната като St. John's Wort) могат значително да намалят действието на Гливек. Предварителното третиране на 14 здрави доброволци с многократни дози rifampin, 600 mg/ден в продължение на 8 дни, последвано от еднична доза Гливек от 400 mg повишава клирънса на орална доза Гливек 3,8 пъти (90% доверителен интервал= 3,5 до 4,3 пъти), което представлява средно понижаване на C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ с 54%, 68%, и 74% от съответните стойности без лечение с rifampin. При пациенти с индициран rifampin или друг CYP3A4 индуктор трябва да се имат предвид терапевтични агенти с по-малък ензимен индукционен потенциал.

Лекарства, които променят плазмената си концентрация от Гливек.

Иматиниб увеличава средната C_{max} и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) 2 до 3,5 пъти, съответно, което доказва инхибирането на CYP3A4 от иматиниб. Ето защо е необходимо внимание при прилагане едновременно на Гливек и субстрати на CYP3A4 с тясна терапевтична ширина (напр. циклоспорин или примозид). Пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват или ограничат самоволната или предписана употреба на лекарства, съдържащи парацетамол. Гливек може да повиши плазмената концентрация на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолобензодиазепини, дихидропиридинови блокери на калциевите канали, някои инхибитори на HMG-CoA, т.е. статини и др.).

Иматиниб също инхибира *in vitro* активността на CYP2C9 и CYP2C19. Наблюдава се удължаване на PT след едновременно прилагане на варфарин. Следователно, необходим е кратковременен PT мониторинг, ако се прилагат кумарини при започването и края на терапията с Гливек и промяна на дозата. Може да се обсъжда алтернативно използването на ниско-молекулярен хепарин.



In vitro Гливек инхибира активността на изоензима на цитохром P450 CYP2D6 при концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Системното влияние на субстрати на CYP2D6 потенциално се увеличава при едновременно прилагане с Гливек. Не са провеждани специфични изследвания, необходимо е внимание.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни данни за употребата на иматиниб при бременни жени. Проучванията върху животни показват, обаче, репродуктивна токсичност (виж 5.3.), като потенциалният риск за плода е неизвестен. Гливек не бива да се използва по време на бременността, 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 детородна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

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

4.7. Шофиране и работа с машини

Тъй като няма специфични данни за това дали Гливек 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 иматиниб. Следователно се препоръчва внимание, когато се шофира или се работи с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При пациентите в напреднал стадий на хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ) има многобройни медицински състояния, които правят трудна преценката на нежеланите реакции поради множеството симптоми, свързани с подлежащото заболяване, прогресирането му, както и едновременното прилагане на много други лекарства.

Обикновено Гливек се понася добре от болните с ХМЛ при продължителен орален прием. Повечето от пациентите понякога се оплакват от нежелани реакции, но мнозинството са леки до умерено изразени. В клинични проучвания е наблюдавано прекъсване на лекарството поради лекарство-свързани нежелани реакции 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 Гливек 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. Има по-малка миелосупресия при ГИСТ и само при тази популация се наблюдава вътрешнотуморна хеморагия (Виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Най-често съобщаваните лекарство-свързани нежелани реакции са леко гадене, повръщане, диария, миалгии, мускулни крампи и обриви, които се преодоляват лесно. 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 подават на лечение с

диуретици, допълнителни поддържащи мерки или чрез намаление на дозата на Гливек.

Разнообразните нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо увеличаване на теглото със или без повърхностен оток могат общо да бъдат описани като “задръжане на течности”. Те се лекуват чрез прекъсване на Гливек и прилагане на диуретици или чрез други съответни поддържащи мерки. Някои от тези явления, обаче, могат да бъдат тежки или животозастрашаващи. Един болен с бластна криза е починал 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, които се съобщават по-често, отколкото да бъдат 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
Инфекции и заразяване			Сепсис, пневмония, herpes simplex, herpes zoster, инфекции на горните дихателни пътища, гастроентерит	
Нарушения на кръвоносната и лимфна система	Неутропения, тромбоцитопения, анемия	Фебрилна неутропения, панцитопения	Панцитопения, костномозъчна депресия	
Нарушения в метаболизма и храненето		Анорексия	Дехидратация, хиперурикемия, хипокалиемия, хиперкалиемия, хипонатриемия, увеличен апетит, намален апетит, подагра, хипофосфатемия	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Психиатрични и нарушения			Депресия, подтиснатост, намалено либидо	



Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, нарушения на вкуса, парестезии, безсъние	Хеморагичен инеулт, мозъчен кръвоизлив, синкоп, периферна невропатия, хипоестезия, сънливост, мигрена, увредена памет	Мозъчен оток, повишено интракраниално налягане
Увреждания на очите		Конюнктивит, увеличено съзене, замъглено виждане	Дразнене в очите, замъглено виждане, конюнктивален кръвоизлив, сухота на очите, орбитален оток	Макуларна едема, папилоедема, хеморагия на ретината
Нарушения на ушите и лабиринтния апарат			Световъртеж, тинитус	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, белодробен оток, тахикардия	
Съдови нарушения			Хематом, повишено кръвно налягане, хипотония, зачервяване, студени крайници	
Респираторни, торакални и медиастинални и нарушения		Плеврален излив, епистаксис, диспнея	Диспнея, кашлица, плеврален излив, фаринголарингеална болка	
Гастроинтестинални нарушения	Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка	Коремни болки, подуване на корема, флатуленция, запек, гастро-	Кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, мелена, асцит, стомашна язва, гастрит,	Колит

		езофагеален рефлукс, еухота в устата, язви в устата	гастро-езофагеален рефлуке, язви в устата, оригване, сухота в устата	
Хепато-билиарни нарушения		Увеличени чернодробни ензими	Пожълтяване, увеличени чернодробни ензими, хепатит, хипербилирубинемия	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожа и подкожни тъкани	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обриви	Оток на лицето, оток на клепачите, сърбеж, еритема, суха кожа, алопеция, нощни изпотявания	Петехии, увеличено изпотяване, уртикария, увреждания на ноктите, фоточувствителни реакции, пурпура, ангиоедем, хипотрихоза, възпаление на устните, кожна хиперпигментация, кожна хипопигментация, псориазис, ексфолиативен дерматит, булозни ерупции	Ангиоедем, мехурчест обрив, синдром на Stevens-Johnson
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетни болки, оток на стави	Оток на ставите	Ишиас, скованост на мускулите и ставите	
Бъбречни нарушения			Бъбречна недостатъчност, болки в бъбреците, повишена честота на уриниране,	



			хематурия	
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези			Гинекомастия, 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	Фебрилитет, умора, слабост, втрисане	Умора, кръвоизлив	Масивни отоци в крайниците, трупа и гениталиите
Отклонения във физиологичните параметри и клинично-лабораторните показатели		Увеличено тегло	Увеличение на серумната алкална фосфатаза, на серумния креатинин, намаляване на теглото, увеличение на серумната креатинфосфокиназа и серумната лактатдехидрогеназа	

Нарушения в лабораторните показатели

Хематология

Цитопениите, особено неутропения и тромбоцитопения, са честа находка във всички проучвания, с предположение за повишена честота при по-високи дози – над 750мг (фаза I проучване). Възникването на цитопении е ясно зависимо от стадия на заболяването. При пациенти с новодиагностицирана ХМЛ, цитопенията се среща порядко отколкото при останалите пациенти с ХМЛ. Честотата на степен 3 или 4 неутропения (АБН под $1.0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (брой тромбоцити под $50 \times 10^9/\text{л}$), 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 $0.5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (брой тромбоцити под $10 \times 10^9/\text{л}$) 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 Гливек, но понякога може да се наложи окончателно спиране на лечението.

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 е наблюдавано значително повишение на трансаминазите или билирубина (при по-малко от 3% 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. Един болен е починал във фаза на акцелерация поради остра чернодробна недостатъчност, за която не може да се изключи взаимодействие с висока доза парацетамол (Виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

4.9. Предозиране

Опитът със дози по-високи от 800 мг 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 Гливек 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 трансаминази и повишение на билирубина от 3-та степен. Лечението му е било временно прекъснато и всички нормални стойности са се възвърнали за една седмица. Лечението е продължено при доза 400 mg без подновяване на проблемите.

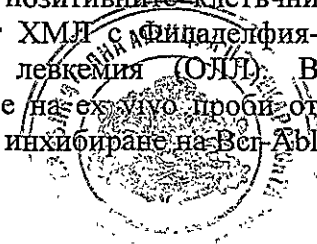
Не се съобщава за нито един случай на предозиране. В случай на предозиране болният трябва да се наблюдава и се предприемат съответни поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеин-тирозинкиназа инхибитор, АТС код L01XX28

Иматиниб е протеин-тирозинкиназа 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). В изследвания за трансформиране на колонии чрез използване на *ex vivo* проби от периферна кръв и костен мозък иматиниб показва селективно инхибиране на Bcr-Abl позитивните колонии от болни с ХМЛ.



In vivo веществото показва антитуморна активност като самостоятелен агент в животински модели, използващи Vcr-Ab1 позитивни туморни клетки.

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

Клинични проучвания при ХМЛ

Ефективността на Гливек се основава на общи хематологични и цитогенетични степени на 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 3 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 проучване III фаза сравнява лечението с Гливек като монотерапия или комбинацията от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). Пациентите, показващи липса на отговор (липса на пълен хематологичен отгор (CHR) за 6 месеца, повишени бели кръвни клетки, никакъв майор цитогенетичен отговор (McyR) за 24 месеца), загуба на отговор (загуба на CHR или McyR) или тежка нетолерантност към лечението, са подложени на смяна с алтернативното лечение. При лечението с Гливек пациентите са получавали 400 mg дневно. В групата с IFN, пациентите са лекувани с таргетна доза IFN 5 MIU/ m² дневно, подкожно в комбинация с Ara-C 20 mg/m² дневно, подкожно, за 10 дни/месечно.

Общо 1106 пациенти са рандомизирани от 177 центъра в 16 страни, 553 за всяко рамо на лечение. Основните хапрактеристики са добре балансирани между двете рамена. Средната възраст е 51 години (между 18 и 70 години), като 21,9% от пациентите са по-стари от 60 годишна възраст. 59% от пациентите са мъже и 41% жени; 89,9% са от кавказка раса и 4,7 от черната раса. При прекъсването за настоящия анализ средната продължителност на лечението за всички пациенти е била 14 и 13 месеца за рамената с Гливек и IFN съответно. 90% от пациентите, рандомизирани за Гливек все още го получават като първа линия на лечение. В резултат на по-високата степен както на прекъсване, така и на прехвърляне към друго лечение, само 30% от пациентите рандомизирани към IFN го получават все още като първа линия на лечение. При пациентите на IFN най-честата причина за прекъсване на лечението е била изтеглянето на съгласието (13,4%), а най-честата причина за прехвърлянето към лечение с Гливек е била тежката нетолерантност

(22,7%). Първият критерий за ефикасност на лечението е преживяемостта без прогресия. Като прогресия се дефинира всяко от следващите явления: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на CHR или MyCR, или при пациенти, които не са достигнали CHR, повишаване на белите кръвни клетки, въпреки подходящото лечение. Майор цитогенетичният отговор, хематологичният отговор, времето за достигане на фаза на акцелерация или бластна криза са основните вторични критерии. Съответните данни за отговор са показани на Таблица 1. Пълният хематологичен отговор, майор цитогенетичният отговор и пълният цитогенетичен отговор са също сигнификантно по-високи в групата с лечение с Гливек в сравнение с групата с лечение с (IFN) плюс (Ara-C). С данните от продължението на лечението, 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 Гливек, в сравнение с групата с IFN. (98,5% спрямо 93,1 р < 0,001) (Фиг. 1). Определеният процент на преживяемост без прогресия след 12 месеца е 97,2% при групата на Гливек и 80,3% в контролната група (Фиг. 2). Има 11 и 20 смъртни случая, съответно в групата на Гливек и на IFN (разликата не е сигнификантна).

Качеството на живот се измерва чрез валидирания FACT-BRM инструмент. Всички области са определили и докладвали значително по-високи резултати при лечение с Гливек в сравнение с IFN. Данни от QoL показват, че пациентите запазват доброто си съществуване при лечение с Гливек.

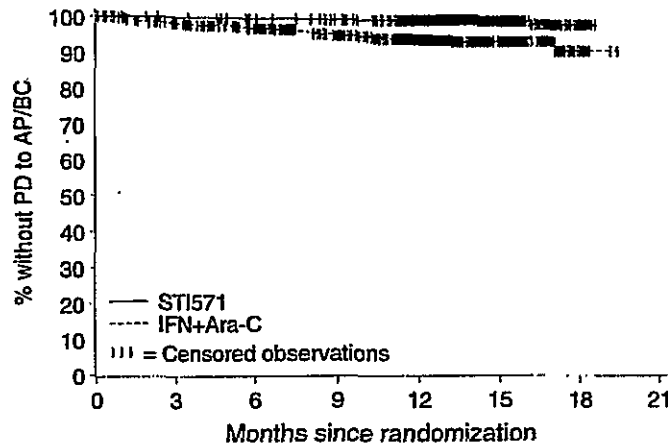
Таблица 1. Отговор при болните с новодиагностицирана ХМЛ

(Най-добра степен на отговор)	Гливек (n = 553)	IFN плюс Ara-C (n = 553)
Хематологичен отговор Степен на пълн хематологичен отговор (CHR) n (%) [95% CI]	522 (94.4%)* [92.1%, 96.2%]	302 (54.6%)* [50.4%, 58.8%]
Цитогенетичен отговор Главен отговор n (%) [95% CI]	457 (82,6%)* [79.2%, 85.7%]	112 (20,3%)* [17.0%, 23.8%]
Пълн CyR n (%)	375 (67.8%)*	41 (7.4%)*
Частичен CyR n (%)	82 (14.8%)	71 (12.8%)

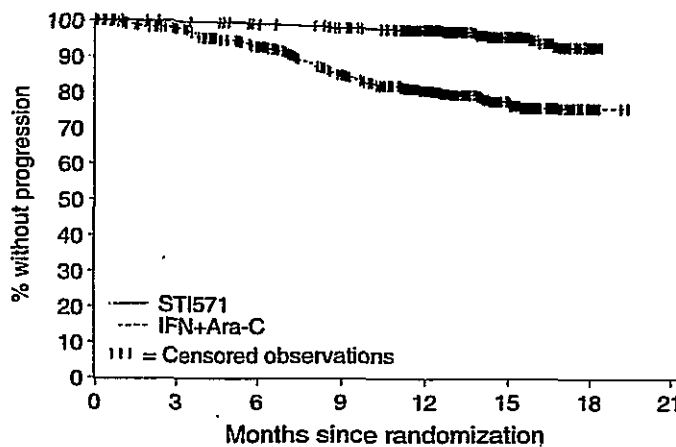


Източник: CSR in text tables 9-2, 9-6
 $p < 0,001$ Fisher's exact test
Критерии за хематологичен отговор (всеки отговор се потвърждава след ≥ 4 седмици:
 Левкоцити $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/\text{л}$, миелоцити+метамиелоцити $< 5\%$ в кръвта, без бласти и промиелоцити в периферна кръв, базофили $< 20\%$, без екстрамедуларно засягане
Критерии за цитогенетичен отговор:
 Пълен отговор (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%), второстепенен (36-65%) или минимален (66-95%). Основният отговор (0 – 35%) съчетава както пълния, така и частичния отговор.

Фигура 1: Време до прогресия до AP или BC (ITT принцип)



Фигура 2: Време до прогресия (ITT принцип)



Хронична фаза, неуспех от лечението с интерферон: 532 болни са лекувани с начална доза 400 мг. 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 (пълен 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 пълен при 42% от болните (табл.1). Пълен 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 мг, по-късно протоколът се променя и позволява по-високи дози, като останалите 158 пациенти са започнали лечение с доза 600 мг.

Основният показател за ефективност е степента на хематологичния отговор, определен или като пълен хематологичен отговор, без белези на левкемия (т.е. почистване 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 63 70% от болните (Табл. 2). Важно е да се отбележи, че 25% от болните са постигнали и основния цитогенетичен отговор, който е бил пълен при 18% от тях (потвърдени 13%). За болните, лекувани със 600 мг, 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. 165 (63%) от тях са имали предшестваща химиотерапия за лечение на фаза на акцелерация или бластна криза (“лекувани преди пациенти”), докато 95 (37%) не са били лекувани (“нелекувани пациенти”). Първите 37 болни са започнали лечение с 400 мг, по-късно протоколът се променя и позволява по-високи дози, като останалите 223 пациенти са започнали лечение с доза 600 мг.

Основният показател за ефективност е степента на хематологичния отговор, определен или като пълен 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 това болни и 22% при лекуваните преди това). Степента на отговор е била по-висока сред болните, лекувани с доза от 600 мг (33%) в сравнение с болните, лекувани с 400 мг (16%, $p = 0.0220$). Настоящата оценка за средната преживяемост на нелекуваните и лекувани преди това пациенти е, съответно 7,7 и 4,7 месеца.

Таблица 1 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)
	% от болните		
Хематологичен отговор ¹	93% (91-95.4)	70% (63.5-75.1)	26% (20.9-31.9)
Пълен хематологичен	93%	39%	7%

отговор (ПХО) Няма белези на левкемия (НБЛ)	Няма данни	12%	5%
Връщане към хронична фаза (ВХФ)	Няма данни	20%	18%
Основен цитогенетичен отговор ²	60% (55.8-64.3)	25% (19.7-31.2)	13.5% (11.2-20.4)
Пълен частичен	42% 19%	18% 7%	7% 8%

¹ **Критерии за хематологичен отговор (всеки отговор се потвърждава след ≥ 4 седмици):**

ПХО: Проучване 0110 (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) и в проучване 0102 и 0109 (АБН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък < 5%, без екстрамедуларно засягане).

НБЛ: същите критерии като при ПХО, но АБН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ (само за 0102 и 0109)

ВХФ: < 15% бласти в костния мозък и периферната кръв, < 30% бласти+промиелоцити в костния мозък и периферната кръв, < 20% базофили в периферната кръв, без друго екстрамедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).

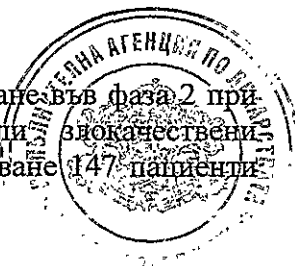
² **Критерии за цитогенетичен отговор:**

Основният отговор съчетава както пълен, така и частичен отговор: пълен (0% Ph+ метафази), частичен (1-35%).

Педиатрични пациенти: Общо 31 деца с ХМЛ в хронична фаза (n=15) или във фаза на бластна криза или Ph+ остри левкемии са включени в проучване фаза I с увеличаване на дозата. Това е популация пациенти, предварително претърпели тежко лечение, като 45% от тях са получили предварително КМТ и 68 % са получили предварително мулти-агентна хемотерапия. Средната възраст е 14 години (интервал 3 –20 г.). Между пациентите с ХМЛ 28% са между 2 и 12 годишна възраст и 50% са между 12 и 18 годишна възраст. Пациентите са третираны с дози Гливек $260 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ (n=6), $340 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ (n=11), $440 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ (n=8) и $570 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ (n=6). От 13 пациенти с ХМЛ и предоставени цитогенетични данни 7 (54%) и 4 (31%) са получили пълен или частичен цитогенетичен отговор, респективно за степен на McyR от 85%. 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 $200 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$, 4 – доза от приблизително $260 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ и едно – доза от $360 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$. Двама от всеки 3 пациенти са получили пълен цитогенетичен отговор. Между всички 39 пациенти няма специални находки по отношение на безопасността в сравнение с проучванията при възрастни.

Клинични проучвания при ГИСТ

Проведено е отворено, рандомизирано, 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 комплекс след антигенно възстановяване.

Първоначалните 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 редукция > 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 не е имало прогресиране в нито един повлияващ се от лечението пациент.

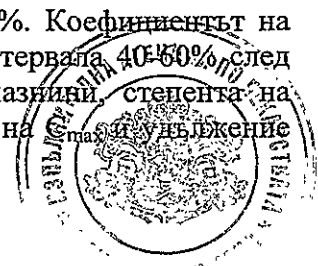
5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на Гливек

Фармакокинетиката на Гливек е проучена в дозовия интервал от 25 до 1000 мг. 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 капсулната форма е 98%. Коефициентът на вариабилност за плазмената AUC на иматиниб се движи в интервала 40-60% след орална доза. Ако се приеме със храна, съдържаща много мазнини, степента на абсорбция на иматиниб намалява минимално (11% намаление на максимално увеличаване



на T_{\max} с 1,5 часа), като в лека степен се намалява и AUC (7,4%) в сравнение с условията на гладно.

Разпределение

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

Метаболизъм

Главният циркулиращ метаболит при хората е N-деметилян пиперазинов дериват, който притежава мощност *in vitro* близка до тази на изходното лекарство. Плазмената AUC за този метаболит е определена като 16% от AUC на иматиниб.

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

След орален прием от здрави доброволци, е изчислено $t_{1/2}$ около 18 ч, 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 мг иматиниб след орален прием. Не са наблюдавани промени в кинетиката на иматиниб при многократно дозиране, акумулирането е 1,5-2,5 пъти при постигане на стабилно равновесие, когато дозата е веднъж дневно.

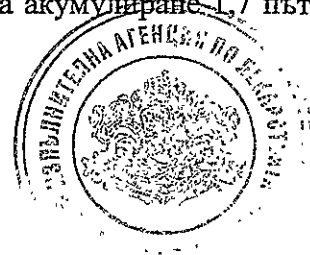
Популационна фармакокинетика

Основавайки се на анализа на популационната фармакокинетика, се отчита малък ефект на възрастта върху обема на разпределение (12% увеличение при болните над 65 години). Счита се, че тази промяна е клинично незначима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на иматиниб е такъв, че за болен с тегло 50 кг средният клирънс се очаква да бъде 8,5 л/ч, докато за болен с тегло 100 кг клирънсът нараства на 11,8 л/ч. 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 иматиниб.

По-нататъшен популационен РК анализ в проучване –фаза III при пациенти с новодиагностицирана ХМЛ показват, че ефектът от ко-варианти и съпровождащо лечение както върху клирънса, така и върху обема изглежда са малки и не са достатъчно изявиени, за да предизвикат уточняване на дозата.

Фармакокинетика при деца

Както и при възрастните пациенти иматиниб се абсорбира бързо след орален прием при деца в проучване фаза I. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m^2 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^2 показва акумулиране 1,7 пъти при повтарящи се еднократни дози.



Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се екскретират значително през бъбреците. Може да се очаква увеличено излагане на иматиниб при нарушена чернодробна функция. При болни с чернодробни увреждания Гливек трябва да се използва внимателно. (Виж параграф 4.4. Предпазни мерки).

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.

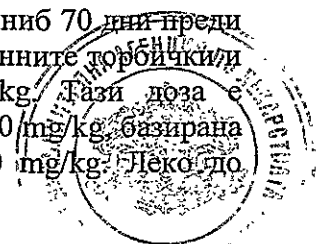
Черният дроб е прицелен орган при плъхове и кучета. Леко до умерено увеличение на трансминазите и слабо понижение на холестерола, триглицеридите, общия белтък и нивата на албумините се наблюдават и в двата животински вида. При плъховете не се наблюдават хистопатологични промени в черния дроб. Остра чернодробна токсичност, съпроводена с повишени нива на чернодробните ензими, чернодробна клетъчна некроза, некроза и хиперплазия на жлъчния канал, се наблюдава при кучета, третираны в продължение на 2 седмици.

Бъбречна токсичност, съпроводена с огнищна минерализация, дилатация на бъбречните тубули и тубулна некроза, се наблюдава при маймуни третираны с Иматиниб в продължение на две седмици. Повишен BUN и кретинин се наблюдават в някои от тези животни. Хиперплазия на преходния епител в областа на бъбречната папила и пикочния мехур, без промени в показателите на серума и урината, се наблюдават при дози ≥ 6 mg/kg в 13-седмично проучване при плъхове, като показателите на серума и урината остават без промяна. При хроничното лечение с иматиниб 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 Иматиниб не е генотоксичен. Положителни генотоксични ефекти на Иматиниб 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, третираны с Иматиниб 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 ≤ 20 mg/kg. Леко до



умерено намаление на сперматогенезата се наблюдава и при кучета при доза ≥ 30 mg/kg. При женски плъхове, приемали Иматиниб 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 ≤ 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 F₁ 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. F₁ поколението не е засегнато, но се наблюдава увеличен брой резорбции и намален брой жизнеспособни фетуси при дозата от 45mg/kg на ден. NTEL при родилите животни и F₁ поколението е 15mg/kg на ден (1/4 от максималната човешка доза от 800 mg).

Иматиниб е тератогенен при плъхове, когато се прилагат дози > 100 mg/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 < 30 mg/kg.

Проучвания за канцерогенност не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Капсули от 50 мг

Съдържание на капсулата: Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Silica colloidal anhydrous/Colloidal silicon dioxide mg
Magnesium stearate

Капсулна обвивка:

Gelatin
Titanium dioxide
Iron oxide yellow

Мастило на печата: Iron oxide red

Капсули от 100мг

Съдържание на капсулата: Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Silica colloidal anhydrous/Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Капсулна обвивка:

Gelatin
Titanium dioxide
Iron oxide yellow
Iron oxide red



Мастило на печата: Iron oxide red

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°С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се пази от достъп и поглед на деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери, направени от PVC.

Капсули от 50 мг

Всяка опаковка съдържа 30 капсули (3 блистера по 10 капсули)

Капсули от 100 мг

Опаковки, съдържащи по 120 капсули (12 блистера по 10 капсули).

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

Няма.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
(ЗА БЪЛГАРИЯ)**

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

Представителство в РБългария:
София 1164, пл. "Папа Йоан Павел II" № 1;
тел.: 960 03 00; факс: 963 41 94

**7. НОМЕР(А) В ПУБЛИЧНИЯ РЕГИСТЪР НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ
ПРОДУКТИ - 20010838**

**8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

