

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13962/22.02.06	
701/ 18.07.06	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Капсули от 100 mg
GLIVEC (ГЛИВЕК) твърди капсули от 100 mg

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Капсули от 100 mg.
Всяка капсула съдържа 100 mg imatinib (като mesylate).

За пълен списък на помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Капсули от 100 mg.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Glivec е показан за лечение на пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като терапия на първи избор.

Glivec е показан също за лечение на пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация или бластна криза.

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

Glivec е показан за лечение на възрастни пациенти с положителни за Kit (CD 117) нерезецируеми и/или метастатични малигнени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).

При възрастни пациенти ефективността на Glivec се основава на общата честота на постигане на хематологичен и цитогенетичен отговор и свободната от прогресия преживяемост при ХМЛ и обективната честота на отговор при ГИСТ. Опитът с Glivec при деца с ХМЛ е доста ограничен (вж. точка 5.1). Липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост за което и да е от двете заболявания.

4.2 Дозировка и начин на употреба



Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с ХМЛ или ГИСТ.

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

Дозиране при ХМЛ

При пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчваната дозировка на Glivec е 400 mg/ден. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти < 15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв <20%, тромбоцити > 100x10⁹/l.

При пациенти във фаза на акцелерация препоръчваната дозировка на Glivec е 600 mg/ден. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥5%, но <30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥30% в кръвта или костния мозък (при <30% бласти), базофили в периферната кръв ≥20%, тромбоцити < 100x10⁹/l независимо от лечението.

При пациенти в бластна криза препоръчваната дозировка на Glivec е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти ≥30% в кръвта или костния мозък или естремедуларно засягане с изключение на хепатоспленомегалия.

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

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

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m²). Препоръчват се дози от 260 mg/m² и 340 mg/m² дневно за деца съответно в хронична фаза на ХМЛ и в авансиралите фази на ХМЛ. Въпреки това общата дневна доза при деца не трябва да превишава еквивалентните дози за възрастни от съответно 400 и 600 mg. Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива дневната доза се раздели на две приложения – едно сутринта и едно вечерта. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой



пациенти в детска възраст (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 3 годишна възраст.

Дозиране при ГИСТ

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

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

Понастоящем липсват данни, които да подкрепят специални препоръки за дозирането при пациенти с ГИСТ въз основа на предхождаща гастроинтестинална резекция. Мнозинството (98%) пациенти в клиничното проучване (вж. точка 5.2) са имали предхождаща резекция. При всички пациенти в проучването има поне двуседмичен интервал между резекцията и първата приложена доза Glivec; въз основа на това проучване обаче не могат да се направят никакви допълнителни препоръки.

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

Промяна на дозата при нежелани реакции при пациенти с ХМЛ и ГИСТ

Нехематологични нежелани реакции

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

При повишение на билирубина >3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) или на чернодробните трансаминази >5 пъти ГГН Glivec трябва да се спре докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти ГГН, а нивата на трансаминазите до <2,5 пъти ГГН. Лечението с Glivec след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни дозата трябва да се намали от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, а при деца от 260 на 200 mg/m² или от 340 на 260 mg/m²/ден

Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения

Хронична фаза на ХМЛ и ГИСТ (начална доза 400 mg ¹)	ANC < 1,0x10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50x10 ⁹ /l	1. Прекратете приема на Glivec докато ANC ≥ 1,5x10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥75x10 ⁹ /l. 2. Възобновете лечението с Glivec с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC < 1,0x10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50x10 ⁹ /l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Glivec с намалена доза от 300 mg ² .
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна	⁴ ANC< 0,5x10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10x10 ⁹ /l	1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костномозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията



криза (начална доза 600 mg ³)		понижете дозата на Glivec до 400 mg¹. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg². 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на Glivec до ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9/l$ и след това възобновете лечението с 300 mg².
ANC = абсолютен брой на неутрофилите ¹ или 260 mg/m² при деца ² или 200 mg/m² при деца ³ или 340 mg/m² при деца ⁴ поява след поне 1 месец лечение		

Употреба при деца: Липсва опит с употребата на Glivec при деца под 3-годишна възраст. Опитът с Glivec при деца с ХМЛ се ограничава до 14 пациенти с ХМЛ в хронична фаза и 4 пациенти с ХМЛ в бластна криза.

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

Класификация на чернодробната дисфункция

Увреждане на чернодробната функция	Функционални чернодробни изследвания
Леко	Общ билирубин: = 1,5 ГГН AST: >ГГН (може да е нормален или <ULN, ако общият билирубин е >ГГН)
Умерено	Общ билирубин: >1,5 – 3,0 ГГН AST: всяка стойност
Тежко	Общ билирубин: >3,0 – 10,0 ГГН AST: всяка стойност
ГГН = горна граница на нормата за лечебното заведение AST = аспартат-аминотрансфераза	

Бъбречна недостатъчност: Не са провеждани клинични проучвания с Glivec при пациенти с нарушена бъбречна функция (проучванията не включват пациенти със серумна концентрация на креатинина повече от 2 пъти над горната референтна граница). Imatinib и метаболитите му не се екскретират в значителна степен през бъбреците. Тъй като бъбречният клирънс на imatinib е пренебрежим не се очаква понижение на общия клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност. Въпреки това при тежка бъбречна недостатъчност се препоръчва предпазливо поведение.

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

4.3 Противопоказания



Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Когато Glivec се прилага съвместно с други лекарства съществува възможност за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на imatinib и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на Glivec като така е възможно да се повиши риска за терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и imatinib (вж. точка 4.5).

Glivec трябва да се приема с храната с голяма чаша вода, за да се сведе до минимум риска от дразнене на гастроинтестиналния тракт.

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

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит) се съобщават при приблизително 1 до 2% от пациентите, приемащи Glivec. Затова силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочакваното бързо повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат адекватно поддържащо поведение и терапевтични мерки. При клинични проучвания има повишена честота на тези събития при пациентите в напреднала възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

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

Лабораторни показатели

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



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

Glivec и метаболитите му не се екскретират през бъбреците в значима степен (13%). Както е известно креатининовият клирънс се понижава с възрастта, а възрастта не повлиява значимо кинетиката на Glivec.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, които могат да променят плазмените концентрации на imatinib

Лекарства, които могат да повишат плазмените концентрации на Glivec

Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP3A4 (напр. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin) биха могли да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на imatinib. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на imatinib (средната C_{max} и AUC на imatinib нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза ketoconazole (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако Glivec се прилага съвместно с инхибитори на фамилията ензими CYP3A4.

Лекарства, които могат да понижат плазмените концентрации на Glivec

Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 биха могли да ускорят метаболизма и да понижат концентрациите на imatinib. Медикаментите, които са индуктори на CYP3A4 (dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на Glivec като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози rifampicin 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg Glivec води до понижение на C_{max} и AUC_(0-∞) с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с rifampicin. Трябва да се избягва съвместната употреба на rifampicin или други мощни индуктори на CYP3A4 и imatinib.

Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да се променят от Glivec

Imatinib повишава средните C_{max} и AUC на simvastatin (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от imatinib. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако Glivec се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец (напр. cyclosporin или pimozide). Glivec може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.)

Тъй като warfarin се метаболизира от CYP2C9, пациентите, които се нуждаят от антикоагулантна терапия, трябва да получават нискомолекулярен или стандартен хепарин.

In vitro Glivec инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Следователно е възможно повишаване на системната експозиция на субстрати на CYP2D6, ако се прилагат съвместно с Glivec. Не се провеждани специални проучвания, но се препоръчва предпазливо поведение.

In vitro Glivec инхибира O-глюкоронидирането на paracetamol (стойност на K_i – 58,5 micromol/l при терапевтични нива).



Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако Glivec се прилага съвместно с paracetamol, особено при високи дози на paracetamol.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на imatinib при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск за фетуса не е известен. Glivec не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за фетуса. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Не известно дали imatinib се екскретира в човешката кърма. При животни imatinib и/или метаболитите му се екскретират в малка степен в кърмата. Затова жени, които приемат Glivec, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че липсват специални съобщения за това на пациентите трябва да се обясни, че биха могли да почувстват нежелани реакции като замаяване или замъглено виждане по време на лечението с imatinib. Затова трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Пациенти в напреднал стадий на ХМЛ или злокачествени ГИСТ могат да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции поради разнообразието на симптоми, свързани с основното заболяване, неговата прогресия, и съвместното приложение на множество лекарствени продукти.

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

Нежеланите реакции при ХМЛ и ГИСТ са сходни, с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. При клиничното проучване с ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават CTC grade 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източника на на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) нежелани лекарствени реакции и в двете случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, мигалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или долни



крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки, или чрез намаляване на дозата на Glivec.

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

Нежелани реакции

Нежеланите реакции, описани при повече от един изолиран случай, са посочени по-долу, по органи и системи и по честота. Според честотата те се определят като много чести (>1/10), чести (>1/100, ≤1/10), нечести (>1/1000, ≤1/100), редки (≤1/1000)

	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и паразитози			Сепсис, пневмония, Herpes simplex, Herpes zoster, възпаление на горните дихателни пътища, гастроентерити	
Нарушения на кръвоносната и лимфната системи	Неутропения, тромбоцитопения, анемия	Фебрилна неутропения	Панцитопения, потискане на костния мозък	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Дехидратация, хиперурикемия, хипокалемия, повишаване на апетита, отслабване на апетита, подагра, хипофосфатемия	Хиперкалемия, хипонатремия
Психиатрични нарушения			Депресия, безпокойство, потискане на либидото	Обърканост
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност, нарушения във вкуса, парестезия, безсъние	Мозъчен кръвоизлив, синкоп, периферна невропатия, хилестезия, сомноленост, мигрена, нарушения на паметта	Мозъчен оток, повишено вътречерепно налягане, гърчове
Нарушения на окото		Конюнктивити, повишено сълъзене, замъглено виждане	Дразнене в очите, конюнктивални кръвоизливи, сухота на очите, орбитален оток	Оток на макулата, ретинни кръвоизливи, кръвоизливи в стъкловидното тяло, глаукома
Нарушения на			Световъртеж,	



ухото и вътрешното ухо			тинитус	
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност, белодробен оток, тахикардия	Перикарден излив, перикардит, сърдечна тампонада
Съдови нарушения			Хематом, хипертония, хипотония, зачервяване, студени крайници	Тромбоза, емболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис, диспнея	Плеврален излив, кашлица, фаринголарингеална болка	Белодробна фиброза, интерстициална пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, диспепсия, коремна болка	Подуване на корема, флатуленция, констипация, гастроезофагиален рефлукс, улцерации в устната кухина	Стомашно-чревен кръвоизлив, мелена, асцит, стомашна язва, гастрит, оригване, сухота в устата, панкреатит	Колит, дивертикулит, илеус, чревна обструкция, стомашно-чревна перфорация (1)
Хепато-билиарни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими	Жълтеница, хепатит, хипербилирубинемия	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Периорбитален оток, дерматит / екзема / обрив	Оток на лицето, оток на клепачите, пруритус, еритема, суха кожа, алопеция, нощни изпотявания	Петехии, контузия, повишено потене, уртикария, увреждане на ноктите, фоточувствителна реакция, пурпура, хипотрихоза, хейлит, кожна хиперпигментация, кожна хипопигментация, псориазис, ексфолиативен дерматит, булозни ерупции	Ангиоедем, съдов обрив, синдром на Stevens-Johnson, остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet)
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително и артралгия	Подуване на ставите	Ишиас, ставна и мускулна скованост	Асептична некроза на костта, главно главата на фемора
Прояви про доброкачествени, злокачествени и неочаквани неоплазми (включителни кисти и полипи)				Туморен кръвоизлив, туморна некроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна недостатъчност, бъбречна болка	



			увеличена честота на уринирането, хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия, уголемяване на млечната жлеза, скротомен оток, менорагия, болка в гръдното зърно, сексуална дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Задръжка на течности и оток, умора	Пирексия, слабост, изтръпвания	Физическо неразположение, хеморагия	Аназарка
Изследвания		Повишаване на теллото	Повишена серумната алкална фосфатаза, увеличен серумния креатинин, понижени на теллото, повишени на серумната креатинин фосфокиназата, повишени на серумната лактат дехидрогеназа	

(1) Докладвани са някои фатални случаи на стомашно-чревна перфорация.

Отклонения в лабораторните показатели

Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥ 50 (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропенииите степен 3 или 4 ($ANC < 1.0 \times 10^9/l$) и тромбоцитопенииите (тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59–64% и 44–63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (15% неутропении и 8.5% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ неутропения степен 4 ($ABN < 0.5 \times 10^9/l$) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой $< 10 \times 10^9/l$) се наблюдават съответно при 3% и <1% от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно от 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата или престановяване на лечението с Glivec, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ГИСТ, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре туморното кървене при някой от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не развива степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.



Биохимия

Значителното повишение на трансаминазите или билирубина не е често (<3% от пациентите) при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (средната продължителност на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението се прекратява окончателно поради отклонение в чернодробните показатели при по-малко от 0,5% от пациентите с ХМЛ. При пациентите с ГИСТ (проучване B2222) са наблюдавани повишаване на честотата на степен 3 или 4 повишение на ALT (аланин аминотрансфераза) с 6,8%, а на степен 3 или 4 повишение на AST (аспартат аминотрансфераза) с 4,8%. Повишаването на билирубина е с по-малко от 3%.

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

4.9 Предозиране

Опитът с дози над 800 mg е ограничен. Има изолирани съобщения за случаи на предозиране на Glivec.

Един пациент с миелоидна бластна криза по невнимание е приемал 1 200 mg Glivec за 6 дни и е имал степен 1 повишаване на серумния креатенин, степен 2 асцит и повишени нива на чернодробните трансаминази и степен 3 повишение на билирубина. Лечението е било прекъснато временно и за една седмица се е стигнало до пълно възстановяване на всички отклонения. Лечението е било възобновено с доза от 400 mg без повторна поява на нарушенията. Друг пациент е развил тежки мускулни крампи след прием на 1 600 mg Glivec дневно за шест седмици. Последвалото прекъсване на лечението е довело до пълно изчезване на появилите се мускулни крампи и в следствие лечението е било възобновено.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеин-тирозинкиназен инхибитор, АТС код: L01XX28

Imatinib е протеин-тирозинкиназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозинкиназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl позитивни клетъчни линии както и на свежи клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ALL).

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

Imatinib е също така инхибитор за рецепторните тирозинкинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R, и стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, и така инхибира медираните от PDGF и

SCF клетъчни реакции. *In vitro* imatinib инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастроинтестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща *kit* мутация.



Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на Glivec се основава на цялостния хематологичен и цитологичен отговор. Няма клинични проучвания, които да показват клинична полза като подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

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

Хронична фаза, новодиагностицирани случаи: Това фаза III проучване сравнява лечението с Glivec самостоятелно или комбинация от interferon-alpha (IFN) плюс cytarabine (Ara-C). При пациентите, които показват липса на отговор, (липса на пълен хематологичен отговор (ПХО) след 6 месеца, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор (ГЦО) след 24 месеца), загуба на отговор (загуба на ПХО или ГХО) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативно терапевтично рамо. При лечението с Glivec, пациентите са лекувани с 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза на IFN от 5 MIU/m²/дневно подкожно в комбинация Ara-C 20mg/m²/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

Рандомизирани са общо 1 106 пациента – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са добре балансирани между двете рамена. Средната възраст е 51 години (от 18 до 71 години), като 21,9% от пациентите са на възраст ≥ 60 години. Мъжете са 59%, а жените – 41%; 89,9% са от Кавказката раса и 4,7% са от Негроидната раса. Средното проследяване за всички пациенти е 31 и 30 месеца съответно за рамото на Glivec и IFN. Първичната крайна цел за ефективност при проучването е свободната от прогресия на заболяването преживяемост. Дефинирането на прогресията е въз основа на следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО или ГЦО, или пациенти, които не постигат CHR, повишаване на левкоцитите независимо от подходящата терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минимална резидуална болест), времето за достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и приживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 1. Пълен хематологичен отговор, значителен цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор, както и голям молекулярен отговор се наблюдават значително по-често в рамото с Glivec в сравнение с рамото с IFN + Ara-C.

С наличните понастоящем методи за проследяване, изчисленият процент на пациентите без прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза на 30. месец е значително по-висок в рамото на Glivec в сравнение с рамото на IFN (94,8% срещу 89,6%, $p < 0,0016$). Изчислената преживяемост без прогресия на заболяването е 87,8% в рамото на Glivec и 68,3% в контролното рамо. Регистрирани са 33 и 46 смъртни случая за рамото на Glivec и IFN като изчислената преживяемост на 30. месец е съответно 94,6% и 91,6% (разликата не е значима). Вероятността за липса на прогресия за 30 месеца е 100% за пациентите, които са с пълен цитогенетичен



отговор и голям молекулярен отговор (редукция ≥ 3 логаритмични единици) на 12. месец в сравнение с 93% за пациентите с пълен цитогенетичен отговор, но без голям молекулярен отговор, и 82% за пациентите, които не са с пълен цитогенетичен отговор към този времеви момент ($p < 0,001$).

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

Таблица 1. Отговор при проучването с ново диагностицирана ХМЛ (30-месечни данни)

(Честота на най-добър отговор)	Glivec $n=553$	IFN+Ara-C $n=553$
Хематологичен отговор Честота на пълен хематологичен отговор n (%) [95% ДИ]	527 (95.3%)* [93.2%, 96.9%]	308 (55.7%)* [51.4%, 59.9%]
Цитогенетичен отговор Голям отговор n (%) [95% ДИ] Пълен ЦО n (%) Частичен ЦО n (%)	482 (87.2%)* [84.1%, 89.9%] 436 (78.8%)* 46 (8.3%)	127 (23.0%)* [19.5%, 26.7%] 59 (10.7%)* 68 (12.3%)
Молекулярен отговор Голям отговор на 12. месец (%) Голям отговор на 24. месец (%)	40%* 54%*	2%* NA*

* $p < 0,001$ – Тест за точност на Fisher

** липсват достатъчно данни, известни са само двама пациенти като пример

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

Брой левкоцити (БЛ) $< 10 \times 10^9 / l$, тромбоцити $< 450 \times 10^9 / l$, миелоцити + метамиелоцити $< 5\%$ в кръвта, без бласти и промиелоцити в периферната кръв, базофили $< 20\%$, липса на екстрамедуларно засягане

Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Големият отговор (0-35%) съчетава пълния и частичния отговори.

Критерии за голям молекулярен отговор: в периферната кръв след 12 месеца лечение да има понижение с ≥ 3 логаритмични единици на количеството на Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време)

Хронична фаза, неуспех от интерференовата терапия: Лекувани са 532 пациенти с начална доза от 400 mg. Пациентите са разделени в три основни категории:



хематологичен неуспех (29%), цитогенетичен неуспех (35%), или непоносимост към към интерферона (36%). Пациентите са получавали средно 14 месеца предхождаща IFN терапия в доза $\geq 25 \times 10^6$ IU/седмично и всички са били в късна хронична фаза, със среден период след поставяне на диагнозата от 32 месеца. Основният показател за ефективност на проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълнен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки от костния мозък).

При това проучване 65% от пациентите постигат голям цитогенетичен отговор който е пълен при 53% (потвърден в 43%) от пациентите (Таблица 2.). Пълен хематологичен отговор е постигнат при 95% от пациентите.

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

Основният показател за ефективност е честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. изчистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. Потвърден хематологичен отговор е постигнат при 71,5% от пациентите (Таблица 2.). Важно е да се отбележи, че 27,7% от пациенти също постигат голям цитогенетичен отговор, който е бил пълен при 20,4% (потвърден при 16%) от пациентите. За пациентите лекувани с 600 mg ,текущите оценки за средна преживяемост без прогресиране и обща преживяемост са съответно 22,9 и 42,5 месеца.

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

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

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

Таблица 2. Отговор при проучванията на ХМЛ			
	Проучване 0110 Данни от 37 месеца Хронична фаза Неуспех с интерферон	Проучване 0109 Данни от 40.5 месеца Фаза на акцелерация	Проучване 0102 Данни от 38 месеца Миелобластна криза



	(n=532)	(n=235)	(n=260)
	% на пациентите (ДИ 95%)		
Хематологичен отговор ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31%(25,2-36,8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия (БДЛ)	Няма данни	12%	5%
Преминаване към хронична фаза (ПХФ)	Няма данни	17%	18%
Основен цитогенетичен отговор ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,40)
Пълен	53%	20%	7%
(Потвърден ³) [95% ДИ]	(43%) [38.6-47.2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0.6-4,4]
Частичен	12%	7%	8%
¹ Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва се потвърдят след $\geq$ седмици): ПХО: Проучване 0110 [брой на левкоцити $< 10 \times 10^9/l$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/l$, миелоцити + метамиелоцити $< 5\%$ в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили $< 20\%$, без екстрамедуларно засягане] и проучвания 0102 и 0109 [(АБН) абсолютен брой неутрофили $\geq 5 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, без бласти в КМ, $< 5\%$ и без екстрамедуларно засягане] БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но АБН $\geq 1.0 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$ (само за 0102 и 0109) ПХФ: $< 15\%$ бласти в КМ и ПК, $< 30\%$ бласти + промиелоцити в КМ и ПК, $< 20\%$ базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109). КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв ² Критерии за цитогенетичен отговор: Големият отговор съчетава едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговори ³ Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък			

Деца: Общо 26 пациенти на възраст < 18 години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или в бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии са включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Средната възраст е 12 години (от 3 до 17). Измежду пациентите с хронична фаза на ХМЛ 27% са на възраст между 3-12 години, а 60% от тези с остра фаза са на възраст между 3–12 години. Пациентите бяха лекувани с дози на Glivec от 260 mg/m²/ден (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен отговор с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 77%. Други осем деца (3 с ХМЛ, 4 с остри левкемии, 1 с лимфобластна криза) са лекувани при едно друго фаза 1 проучване. Три деца получават доза от 173 до 200 mg/m²/ден, четири – доза от приблизително 260 mg/m²/ден, а едно - доза от 360 mg/m²/ден. Две от трите деца с хронична фаза на ХМЛ постигат пълен цитогенетичен отговор. Между общо 34 пациенти липсват специални находки по отношение на безопасността в сравнение с проучванията при възрастни.

Клинични проучвания при ГИСТ

Проведено е едно фаза II, открито, рандомизирано, неконтролирано многонационално проучване при пациенти с нерезицируеми или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). В това проучване са включени 147 пациенти, които са рандомизирани да получават перорално 400 mg/d



600 mg дневно за период от 36 месеца. Възрастта на тези пациенти е от 18 до 83 години и са с патохистологична диагноза за позитивен за Kit злокачествен ГИСТ, който не подлежи на хирургично отстраняване и/или е метастатичен. Извършено е рутинно имунохистохимично изследване с анти тяло за Kit (A-4502, заешки поликлонален антисерум, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) в съответствие с анализа по авидин-биотин-пероксидазен метод след антигенно възстановяване.

Основният показател за ефективност се основава на обективната степен на отговор. Необходимо е туморите да са измерими в поне едно от местата на засягане, а характеристиката на отговора се основава на критериите на Southwestern Oncology Group (SWOG). Резултатите са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Най-добър отговор от срана на тумора при проучване STIB2222 (GIST)	
	Всички дози (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Най-добър отговор	
Пълен отговор	1 (0,7)
Частичен отговор	98 (66,7)
Стабилно заболяване	23 (15,6)
Прогресиращо заболяване	18 (12,2)
Не може да бъде оценен	5 (3,4)
Неизвестен	2 (1,4)

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

При две клинични проучвания (проучване B2222 и междугруповото проучване S0033) дневната доза на Glivec е повишена на 800 mg при пациенти с прогресия на заболяването при ниски дневни дози от 400 mg или 600 mg. Дневната доза е повишена на 800 mg при общо 103 пациенти; 6 пациенти постигат частичен отговор и 21 стабилизиране на заболяването си след повишаване на дозата за обща клинична полза от 26%. Наличните данни за безопасност показват, че повишаването на дозата на 800 mg дневно при пациенти с прогресия при ниските дози от 400 mg или 600 mg дневно не се отразява на профил на безопасност на Glivec.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на Glivec

Фармакокинетичните свойства на Glivec са оценени за на обхвата на дозите от 25 до 1 000 mg. Плазмените фармакокинетични профили са анализирани на 1. ден и след това или на 7. или на 28. ден, когато са достигнати равновесни концентрации.

Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност за капсулите е 98%. След перорално приложение има голяма вариабилност между пациентите в плазмените нива на AUC на imatinib. При приемането му с храна с високо съдържание на мазнини, степента на абсорбция



на imatinib намалява минимално (11% понижение на C_{max} и удължаване на T_{max} с 1,5h) с леко понижение на AUC (7.4%) в сравнение с прием на гладно. Не е изследван ефектът на предхождаща стомашно-чревна операция върху абсорбцията на лекарството.

Разпределение

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

Метаболизъм

Основният метаболит в кръвообращението при хора е N-деметирирано пиперазиново производно, което показва *in vitro* активност близка до тази на изходното вещество. Установено, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за imatinib. Свързването на N-деметирирания метаболит с плазмените белтъци е близка до тази на изходното вещество.

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

In vitro резултатите показват, че CYP3A4 е основния човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформацията на imatinib. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (acetaminophen, acyclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) единствено erythromycin (IC_{50} 50 μ M) и fluconazole (IC_{50} 118 μ M) показват инхибиращо действие върху на метаболизма на imatinib, което може да има клинично значение.

Доказано е, че imatinib в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K_i в човешките чернодробни микрозоми са съответно 27, 7,5 и 7,9 μ mol/l. Максималните плазмени концентрации на imatinib при пациентите са 2-4 μ mol/l. Следователно е възможно на инхибиране на метаболитите от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приеманото лекарство. Imatinib не повлиява биотрансформацията на 5-fluorouracil, но инхибира метаболизма на paclitaxel в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K_i =34,7 μ M). Тази стойност на K_i е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на imatinib при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-fluorouracil или paclitaxel.

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

Проследяването след орално приемане при здрави доброволци показва, че $t_{1/2}$ е приблизително 18h и това предполага, че е приемане му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1000 mg imatinib след орално приемане. Няма никаква промяна в кинетиката imatinib при повтарящо се дозиране и акумулацията му е 1.5-2.5 по стабилна при приемане веднъж дневно.



Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при деца

Както и при възрастни пациенти, така и при деца imatinib се абсорбира бързо след перорален прием при едно фаза I проучване. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m²/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC₍₀₋₂₄₎ на 8. и 1. ден при дози от 340 mg/m²/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

Нарушена органна функция

Imatinib и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Въпреки че резултатите от фармакокинетичния анализ показват съществуването на значимо индивидуално вариране, средната експозиция на imatinib не се повишава при пациенти с различни по степен нарушения на чернодробната функция в сравнение с нормална чернодробна функция (виж точки 4.2, 4.4 и 4.8).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на imatinib е оценена при кучетата, плъхове, маймуни и зайци.

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

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



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

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

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

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

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден или на 14. или на 15. гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0. и 4. ден след раждането е повишен. При поколение F₁, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до убиването на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F₁ не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните фетуси при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции за майките и за поколение F₁ е 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

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



При едно 2 годишно проучване за карциногеността при плъхове, получаващи дози на imatinib от 15, 30 и 60 mg/kg/ден, показват статистически значимо намаление на продължителността на живота при мъжки плъхове приемащи 60 mg/kg/ден и при женски при 30 mg/kg/ден. Хистопатологичното изследване показва кардиомиопатия (при двата пола), прогресивна хронична нефропатия (при женските) и папилом на препуциумните жлези, като основни причини за смъртта. Прицелни органи за неопластични промени са били бъбреците, пикочния мехур, уретра, препуциумните и клиторни жлези, тънкото черво, паратироидната жлеза, надбъбречната жлеза и стомаха.

Папилом/карцином на препуциумните/клиторни жлези се наблюдават от 30 mg/kg/ден нагоре, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти над дневната експозиция при хора (въз основа AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото на липса на нежелани реакции (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречни аденоми/карциноми и папиломи на пикочния мехур, папилом на уретрата, аденокарцином на тънкото черво, аденоми на паратироидната жлеза, доброкачествени и злокачествени тумори на костния мозък, надбъбречните жлези, папилом/карцином на стомаха се описват при дози от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1 до 4 пъти дневната експозиция при хора (въз основа AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 1.2 пъти дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото на липса на нежелани реакции (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

Все още не е изяснен механизмът и значението при хора на тези находки при проучвания на карциногеността с плъхове.

Не-неоплазмени лезии, които не са били идентифицирани по-рано в хода на предклинични проучвания са наблюдавани при сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокринните органи и зъбите. Най-важните промени включват сърдечна хипертрофия и дилатация, водещи до симптоми на сърдечна недостатъчност при някои животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:	Cellulose microcrystalline
	Crospovidone
	Magnesium stearate
	Silica colloidal, anhydrous
Капсулна обвивка:	Gelatin
	Iron oxide, red (E172)
	Iron oxide, yellow (E172)
	Titanium dioxide (E171)

Масило на печата:	Iron oxide, red (E172)
	Shellac
	Soya lecithin



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.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери, направени от PVC.

Капсули от 100 mg

Опаковки, съдържащи по 120 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

8. ПРЕДСТАВИТЕЛ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11А
Младост 4, София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

Glivec caps. 100 mg 20010838

10 ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА – 26.07.01

11. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА: 28.02.2006 г.

