

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Meaxin – Меаксин 100 mg филм-обложени таблети
 Meaxin – Меаксин 400 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Меаксин филм-обложени таблети 100 mg:
 Секоја филм-обложена таблета содржи 119,50 mg иматиниб месилат (еквивалентен на 100 mg иматиниб).

Екципиенси со познат ефект: лактоза монохидрат.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 12,35 mg лактоза.

Меаксин филм-обложени таблети 400 mg:
 Секоја филм-обложена таблета содржи 478 mg иматиниб месилат (еквивалентен на 400 mg иматиниб).

Екципиенси со познат ефект: лактоза монохидрат.
 Секоја филм-обложена таблета содржи 49,40 mg лактоза.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

100 mg: портокалово-кафени, округли, благо биконвексни филм-обложени таблети со заоблени краеви и со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

400 mg: портокалово-кафени, овални, биконвексни филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Меаксин се употребува за терапија на:

- Возрасни и педијатриски пациенти со новодијагностицирана Филадельфија хромозом (bcr-abl) позитивна (Ph⁺) хронична миелоидна леукемија (CML) кај кои трансплантацијата на коскена срцевина не се смета како терапија од прва линија.
- Возрасни и педијатриски пациенти со Ph⁺ CML во хронична фаза по неуспех на интерферон-алфа терапијата или во акцелерирана фаза или бластна криза.
- Возрасни и педијатриски пациенти со новодијагностицирана Филадельфија хромозом позитивна акутна лимфобластна леукемија (Ph⁺ ALL) комбинирана со хемотерапија.
- Возрасни пациенти со релапс или рефракторна Ph⁺ ALL како монотерапија.
- Возрасни пациенти со миелодиспластични/миелопрролиферативни заболувања (MDS/MPD) асоцирани со генски преуредувања на рецентрот на тромбоцитниот фактор на

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

паст (platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)).

- Возрасни пациенти со хипереозинофилен синдром (HES) во напредна фаза и/или хронична еозинофилна леукемија (CEL) со FIP1L1-PDGFR α преуредување.

Не беше утврден ефектот на Меаксин врз исходот од трансплантацијата на коскена срцевина.

Меаксин се употребува за:

- Терапија на возрасни пациенти со Kit (CD 117) позитивни неоперабилни и/или метастатски малигни гастроинтестинални стромални тумори (GIST).
- Адјувантна терапија кај возрасни пациенти кои имаат сигнификантен ризик за релапс по хируршко отстранување на Kit (CD117)-позитивен GIST. Пациентите кои имаат низок или многу низок ризик за рекурентност не треба да примаат адјувантна терапија.
- Терапија на возрасни пациенти со неоперабилен дерматофибросарком протуберанс (DFSP) и возрасни пациенти со рекурентен и/или метастатски DFSP кои не ги исполнуваат условите за операција.

Кај возрасните и педијатриските пациенти, ефикасноста на иматиниб се базира на вкупните хематолошки и цитогенетски стапки на одговор и преживувањето без прогресија при CML, на хематолошките и цитогенетски стапки на одговор при Ph+ ALL, MDS/MPD, на хематолошките стапки на одговор при HES/CEL и на објективните стапки на одговор кај возрасните пациенти со неоперабилен и/или метастатски GIST и DFSP како и на преживувањето без рекурентност при адјувантен GIST. Искуството со иматиниб кај пациенти со MDS/MPD асоцирано со PDGFR генски преуредувања е многу ограничено (погледнете во точка 5.1). Освен при ново-дијагностицирана хронична фаза на CML, не постојат контролирани испитувања кои покажуваат клинички бенефит или зголемено преживување за овие заболувања.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата треба да се започне од страна на лекар кој има искуство во третманот на пациенти со хематолошки малигни заболувања и малигни саркоми, соодветно.

За дози од 400 mg и повеќе (погледнете во препораките подолу), достапна е таблета од 400 mg (таблетата не може да се дели).

За сите останати дози освен 400 mg и 800 mg (погледнете во препораките подолу), достапна е таблета од 100 mg која може да се дели.

Препорачаната доза треба да се администрира перорално со оброк и голема чаша со вода за да се намали ризикот за иритации на гастроинтестиналниот тракт. Дозите од 400 mg или 600 mg треба да се администрираат еднаш дневно, додека дневната доза од 800 mg треба да се администрира како 400 mg два пати дневно наутро и навечер.

Кај пациентите кои не можат да ги голтаат филм-обложените таблети, таблетите може да се раствораат во чаша со вода или сок од јаболко. Потребниот број на таблети треба да се стави во соодветен волумен од пијалокот (приближно 50 ml за таблета од 100 mg и 200 ml за таблета од 400 mg) и да се измеша со лажица. Суспензијата треба да се администрира веднаш по целосното растворање на таблетата(ите).

Дозирање кај возрасни пациенти со CML

Препорачаната доза на Меаксин е 400 mg дневно за возрасни пациенти во хронична фаза на CML. Хронична фаза на CML се дефинира кога ќе бидат исполнети следните критериуми: бласти < 15% во крвта и коскената срцевина, периферни крвни базофили < 20%, тромбоцити > 100 x 10⁹/l.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Препорачана доза на Меаксин е 600 mg/дневно за возрасни пациенти во акцелерирана фаза. Акцелерираната фаза е дефинирана со присуство на некои од следните знаци: бласти $\geq 15\%$, но $< 30\%$ во крвта или коскената срцевина, бласти плус промиелоцити $\geq 30\%$ во крвта или коскената срцевина (обезбедувајќи $< 30\%$ бласти), периферни базофили во крвта $\geq 20\%$, тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ неповрзано со терапијата.

Препорачана доза на Меаксин е 600 mg/дневно за возрасни пациенти во бластна криза. Бластна криза се дефинира со присуство на бласти $\geq 30\%$ во крвта или коскената срцевина или екстрамедуларно заболување освен хепатоспленомегалија.

Времетраење на терапијата: При клиничките испитувања, терапијата со Меаксин беше продолжена се до прогресија на болеста. Не беше испитуван ефектот од прекинот на терапијата по постигнување на целосен цитогенетски одговор.

Зголемувања на дозите од 400 mg на 600 mg или на 800 mg кај пациентите со хронична фаза на болеста или од 600 mg до максимално 800 mg (дадени како 400 mg два пати дневно) кај пациенти во акцелерирана фаза или бластна криза, може да се земат во предвид во отсуство на тешка несакана реакција од лекот и тешка неутропенија или тромбоцитопенија кои не се поврзани со леукемија во следните услови: прогресија на болеста (во било кое време); неуспех да се постигне задоволителен хематолошки одговор по најмалку 3 месеци од терапијата; неуспех да се постигне цитогенетски одговор по 12 месеци од терапијата или губење на претходно постигнатиот хематолошки и/или цитогенетски одговор. Потребно е внимателно следење на пациентите по зголемувањето на дозата поради потенцијалот за зголемена инциденца на појава на несакани реакции при повисоки дози.

Дозирање кај деца со CML

Дозирањето кај децата треба да биде врз основа на телесната површина (mg/m^2). Дозата од 340 mg/m^2 дневно се препорачува за деца со хронична фаза на CML и напредна фаза на CML (да не се надмине вкупната доза од 800 mg). Терапијата може да се дава еднаш дневно или дневната доза да се подели на два дела – еднаш наутро и еднаш навечер. Препораката за дозирање моментално е базирана на мал број на педијатриски пациенти (погледнете во точките 5.1 и 5.2). Нема искуство за терапија на деца до 2 години.

Зголемувања на дозата од 340 mg/m^2 дневно на 570 mg/m^2 дневно (да не се надмине вкупната доза од 800 mg) може да се земат во предвид кај деца во отсуство на тешка несакана реакција од лекот и тешка неутропенија или тромбоцитопенија кои не се поврзани со леукемија во следните услови: прогресија на болеста (во било кое време); неуспех да се постигне задоволителен хематолошки одговор по најмалку 3 месеци од терапијата; неуспех да се постигне цитогенетски одговор по 12 месеци од терапијата или губење на претходно постигнатиот хематолошки и/или цитогенетски одговор. Потребно е внимателно следење на пациентите по зголемувањето на дозата поради потенцијалот за зголемена инциденца на појава на несакани реакции при повисоки дози.

Дозирање кај Ph+ ALL кај возрасни пациенти

Препорачана доза на Меаксин е 600 mg/дневно кај возрасни пациенти со Ph+ ALL. Хематолошките експерти во справувањето со ова заболување треба да ја надгледуваат терапијата во текот на сите фази.

Тераписки режим: Врз основа на постоечките податоци, беше утврдено дека иматиниб е ефикасен и безбеден кога се администрира во доза од 600 mg/дневно во комбинација со хемотерапија во воведната фаза, фазите на консолидација и одржување од хемотерапијата (погледнете во точка 5.1) кај возрасни пациенти со новодијагностицирана Ph+ ALL. Времетраењето на терапијата со Меаксин може да варира во зависност од одбраната тераписка

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

програма, но генерално подолгите изложувања на иматиниб доведоа до подобри резултати.

Кај возрасни пациенти со релапс или рефракторна Ph+ALL, монотерапијата со иматиниб во доза од 600 mg/дневно е безбедна, ефикасна и може да се дава се до настанување на прогресија на болеста.

Дозирање кај Ph+ ALL кај деца

Дозирањето за деца треба да се базира врз основа на телесната површина (mg/m²). Доза од 340 mg/m² дневно се препорачува за деца со Ph+ ALL (да не се надмине вкупната доза од 600 mg).

Дозирање кај MDS/MPD

Кај возрасни пациенти со MDS/MPD, препорачана доза на Меаксин е 400 mg/дневно.

Времетраење на терапијата: во единственото клиничко испитување кое досега е спроведено, терапијата со иматиниб беше продолжена се до прогресија на болеста (погледнете во точка 5.1). Во времето на анализата, терапијата траеше просечно 47 месеци (24 дена – 60 месеци).

Дозирање кај HES/CEL

Препорачана доза на Меаксин е 100 mg/дневно кај возрасни пациенти со HES/CEL.

Зголемување на дозата од 100 mg на 400 mg може да се земе во предвид во отсуство на несакани реакции од лекот и кога проценките укажуваат на недоволен одговор од терапијата.

Терапијата треба да продолжи се додека пациентот има корист.

Дозирање кај GIST

Препорачана доза на Меаксин е 400 mg/дневно кај возрасни пациенти со неоперабилен и/или метастатски малиген GIST.

Постојат ограничени податоци за ефектот на зголемувањето на дозата од 400 mg на 600 mg или на 800 mg кај пациентите со прогресија при пониската доза (погледнете во точка 5.1).

Времетраење на терапијата: При клиничките испитувања кај пациенти со GIST, терапијата со иматиниб беше продолжена се до прогресија на болеста. За време на анализата, терапијата траеше просечно 7 месеци (7 дена – 13 месеци). Не беше испитуван ефектот од прекилот на терапијата по постигнување на одговор.

Препорачана доза на Меаксин е 400 mg/дневно за адјувантната терапија кај возрасни пациенти по хируршко отстранување на GIST. Оптималното времетраење на терапијата сеуште не е утврдено. Должината на терапијата во клиничкото испитување поврзано со оваа индикација беше 36 месеци (погледнете во точка 5.1).

Дозирање кај DFSP

Препорачана доза на Меаксин е 800 mg/дневно кај возрасни пациенти со DFSP.

Прилагодување на дозирањето заради несакани дејства

Нехематолошки несакани дејства

Во случај на тешка нехематолошка несакана реакција при употребата на Меаксин, терапијата мора да се повлече се до разрешување на настанот. Потоа, терапијата може да продолжи како што е соодветно во зависност од почетната сериозност на настанот.

При покачувања на билирубинот > 3 x од усвоената горна нормална граница во институцијата (IULN) или на хепаталните трансаминази > 5 x IULN, иматиниб треба да се повлече од терапија се додека нивото на билирубин не се врати до < 1.5 x IULN и трансаминазите до < 2.5 x IULN.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Терапијата со иматиниб може потоа да продолжи со намалена дневна доза. Кај возрасните дозата треба да се намали од 400 mg на 300 mg или од 600 mg на 400 mg или пак од 800 mg на 600 mg, а кај децата од 340 mg m²/дневно на 260 mg m²/дневно.

Хематолошки несакани дејства

Се препорачува намалување на дозата или прекин на терапијата при тешка неутропенија и тромбоцитопенија како што е назначено во долната табела.

Прилагодување на дозата при неутропенија и тромбоцитопенија:

HES/CEL (почетна доза 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекинете ја терапијата со иматиниб додека не се постигнат следните вредности: ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцити ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Продолжете ја терапијата со иматиниб со претходната доза (односно со дозата која сте ја давале пред да се појави тешкото несакано дејство).
Хронична фаза на CML, MDS/MPD и GIST (почетна доза 400 mg) HES/CEL (при доза од 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекинете ја терапијата со иматиниб додека не се постигнат следните вредности: ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцити ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Продолжете ја терапијата со иматиниб со претходната доза (односно со дозата која сте ја давале пред да се појави тешкото несакано дејство). 3. Доколку дојде до рекурентност на ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l, повторете го чекор 1 и продолжете со иматиниб со намалена доза од 300 mg.
Педијатриска хронична фаза на CML (во доза од 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекинете ја терапијата со иматиниб додека не се постигнат следните вредности: ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Продолжете ја терапијата со иматиниб со претходната доза (односно со дозата која сте ја давале пред да се појави тешкото несакано дејство). 3. Доколку дојде до рекурентност на ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l, повторете го чекор 1 и продолжете со иматиниб со намалена доза од 260 mg/m ² .
Акцелерирана фаза на CML и бластна криза и Ph+ ALL (почетна доза од 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	1. Проверете дали цитопенијата е поврзана со леукемијата (аспират на коскена срцевина или биопсија). 2. Ако цитопенијата не е поврзана со леукемијата, намалете ја дозата на иматиниб на 400 mg. 3. Ако цитопенијата трае веќе 2 недели, намалете ја повторно дозата на 300 mg. 4. Ако цитопенијата опстојува 4 недели

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

		и се уште не е поврзана со леукемијата, прекинете ја терапијата со иматиниб се додека не се постигнат следните вредности: ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$, потоа продолжете со терапијата во доза од 300 mg.
Педијатриска акцелерирана фаза на CML и бластна криза (почетна доза 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	1. Проверете дали цитопенијата е поврзана со леукемијата (аспират на коскена срцевина или биопсија). 2. Ако цитопенијата не е поврзана со леукемијата, намалете ја дозата на иматиниб на 260 mg/m ² . 3. Ако цитопенијата трае веќе 2 недели, намалете ја повторно дозата на 200 mg/m ² . 4. Ако цитопенијата трае веќе 4 недели и се уште не е поврзана со леукемијата, прекинете ја терапијата со иматиниб се додека не се постигнат следните вредности: ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$, потоа продолжете со терапијата со доза од 200 mg/m ² .
DFSP (во доза од 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекинете ја терапијата со иматиниб се додека не се постигнат следните вредности: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Продолжете ја терапијата со иматиниб со доза од 600 mg. 3. Доколку дојде до рекурентност на ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l, повторете го чекор 1 и продолжете со иматиниб со намалена доза од 400 mg.
ANC = апсолутен број на неутрофили ^a настанува најмалку по 1 месец од терапијата		

Посебни популации

: Нема искуство кај деца со CML до 2 години и со Ph+ALL под 1 година (погледнете во точка 5.1). Постои многу ограничено искуство кај деца со MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL..

Безбедноста и ефикасноста на иматиниб кај деца до 18 години со MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL, не беше утврдена при клиничките студии. Моментално достапните објавени податоци се сумирани во точка 5.1, но не може да се донесе препорака за дозирањето.

Хепатални нарушувања: Иматиниб претежно се метаболизира преку хепарот. На пациентите со слаба, умерена или тешка хепатална дисфункција треба да им се дава минимално препорачаната доза од 400 mg дневно. Ако пациентот не ја поднесува добро дозата, таа може да се намали (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификација на хепатална дисфункција:

Хепатална дисфункција	Тестови за хепатална функцијата
Слаба	Вкупен билирубин: = 1,5 ULN

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	AST: > ULN (може да е нормален или < ULN ако вкупниот билирубин е > ULN)
Умерена	Вкупен билирубин: > 1,5–3,0 ULN AST: било која вредност
Тешка	Вкупен билирубин: > 3–10 ULN AST: било која вредност

ULN = горна нормална граница прифатена од институцијата

AST = аспартат аминотрансфераза

Ренални нарушувања: Кај пациентите со ренална дисфункција или кај пациентите кои се на дијализа треба да се дава минимално препорачаната доза од 400 mg дневно како почетна доза. Сепак, кај овие пациенти потребна е претпазливост. Ако пациентот не ја поднесува добро дозата, таа може да се намали. Ако добро ја поднесува, дозата може да се зголеми во случај на недоволна ефикасност од терапијата (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Постари пациенти: Фармакокинетиката на иматиниб не е посебно проучена кај постарите лица. Кај возрасните пациенти не беа забележани сигнификантни фармакокинетски разлики поврзани со возраста при клиничките испитувања во кои над 20% од вклучените пациенти беа на возраст од 65 години и постари. Не е потребна посебна препорака за дозирање кај постарите пациенти.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екипиенсите наведени во 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кога иматиниб се администрира заедно со други лекови, постои можност за појава на интеракции. Потребна е претпазливост при земање на Меаксин со протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, одредени макролиди (погледнете во точка 4.5), СУРЗА4 супстрати со тесен терапевтски индекс (на пр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, кинидин) или варфарин и други кумарински деривати (погледнете во точка 4.5).

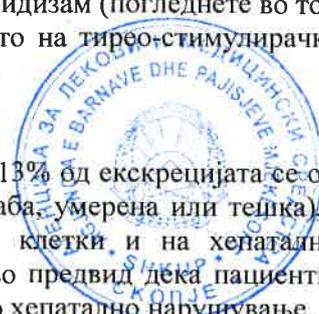
Истовремената употреба на иматиниб со лекови кои го индуцираат СУРЗА4 (на пр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или кантарион) може значајно да ја намали изложеноста на иматиниб, потенцијално зголемувајќи го ризикот за неуспех на терапијата. Затоа, треба да се одбегнува истовремена употреба на силни СУРЗА4 индуктори со иматиниб (погледнете во точка 4.5).

Хипотироидизам

Кај пациенти со тироидектомија подложени на замена на левотироксин за време на терапијата со иматиниб беа забележани клинички случаи на хипотироидизам (погледнете во точка 4.5). Кај овие пациенти, потребно е внимателно следење на нивото на тиро-стимулирачкиот хормон (TSH).

Хепатотоксичност

Метаболизмот на иматиниб е претежно хепатален и само 13% од екскрецијата се одвива преку бубрезите. Кај пациентите со хепатална дисфункција (слаба, умерена или тешка), потребно е внимателно следење на бројот на периферните крвни клетки и на хепаталните ензими (погледнете во точките 4.2, 4.8 и 5.2). Треба да се има во предвид дека пациентите со GIST може да имаат хепатални метастази што може да доведе до хепатално нарушување.



1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

При употреба на иматиниб, беа забележани случаи на хепатални оштетувања, вклучувајќи хепатална слабост и хепатална некроза. Кога иматиниб се комбинира со хемотераписки режими во високи дози, беше забележана зголемена појава на сериозни хепатални реакции. Потребно е внимателно следење на хепаталната функција во случаи кога иматиниб се комбинира со хемотераписки режими за кои е познато дека се поврзани со хепатална дисфункција (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Ретенција на течности

Појава на тешка ретенција на течности (плеврална ефузија, едем, пулмонален едем, асцит, површински едем) беше забележана кај околу 2.5% од новодијагностицираните пациенти со CML кои се лекуваат со иматиниб. Затоа, се препорачува на пациентите редовно да им се следи телесната тежина. Неочекуваното брзо зголемување на телесната тежина треба внимателно да се испитува и ако е неопходно да се превземат соодветни супортивни и тераписки мерки. При клиничките студии, беше утврдена зголемена инциденца за појава на овие настани кај постари пациенти и кај оние со претходна историја на кардијална болест. Затоа, потребна е претпазливост кај пациентите со кардијална дисфункција.

Пациенти со кардијални заболувања

Потребно е внимателно следење на пациентите со кардијални заболувања, ризик фактори за кардијална слабост или историја на ренална слабост и секој пациент со знаци или симптоми на кардијална или ренална слабост треба да се испита и третира.

Кај пациентите со хиперезинофилен синдром (HES) со скриена инфилтрација на HES клетки во миокардот, изолираните случаи на кардиоген шок/лево вентрикуларна дисфункција беа асоцирани со HES клеточна дегранулација по започнување на терапијата со иматиниб. Состојбата беше реверзибилна со администрацијата на системски стероиди, циркулаторни супортивни мерки и привремено повлекување на иматиниб од терапијата. Бидејќи кардијални несакани дејства беа помалку често забележани при употреба на иматиниб, потребна е внимателна проценка на корист/ризик односот од терапијата со иматиниб во HES/CEL популацијата пред започнување на терапијата.

Миелодиспластичните/миелопролиферативни заболувања со PDGFR генски преуредувања може да бидат поврзани со високо ниво на еозинофили. Затоа, кај пациентите со HES/CEL и кај оние со MDS/MPD со високо ниво на еозинофили, потребна е проценка од страна на кардиолог, ехокардиограм и одредување на серумскиот тропонин пред администрацијата на иматиниб. Доколку било кој од нив е неправилен, на почетокот на терапијата се препорачува следење од кардиолог и профилакса со употреба на системски стероиди (1–2 mg/kg) во период од една до две недели истовремено со иматиниб.

Гастроинтестинална хеморагија

При студијата кај пациенти со неоперабилен и/или метастатски GIST, беа забележани и гастроинтестинални и интратуморни хеморагии (погледнете во точка 4.8). Врз основа на достапните податоци, не беа пронајдени предиспонирачки фактори (на пр. големина на тумор, локација на туморот, нарушувања на коагулацијата) кои предизвикуваат пациентите со GIST да имаат повисок ризик за било кој тип на хеморагија. Зголемената васкуларност и склоноста кон крварење се дел од природниот и клинички тек на GIST, затоа стандардните практики и постапки за следење и третман на хеморагијата треба да се превземат кај сите пациенти.

Како дополнување, гастрична антрална васкуларна ектазија (GAVE), редок причинител за гастроинтестинална хеморагија, пријавена е во пост-маркетиншкото искуство кај пациенти со CML, ALL и други заболувања (погледнете во точка 4.8). Кога е потребно, може да се смета на прекин на терапијата со иматиниб.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Синдром на туморна лиза

Поради можната појава на синдром на туморна лиза (TLS), се препорачува корекција на клинички сигнификантната дехидратација и третман на високото ниво на урична киселина пред започнување на терапијата со иматиниб (погледнете во точка 4.8).

Реактивација на Хепатитис Б

Реактивација на хепатитис Б кај пациенти кои се хронични носители на овој вирус се случува откако овие пациенти примија BCR-ABL инхибитори на тирозин киназа. Некои случаи резултираа со акутна хепатална слабост или фулминантен хепатитис што доведе до трансплантација на црн дроб или до фатален исход.

Пациентите треба да се тестираат за HBV инфекција пред започнување на терапијата со иматиниб. Експертите за заболувања на црн дроб и за терапија на хепатитис Б треба да се советуваат пред започнување на терапијата кај пациенти кои серолошки се позитивни на хепатитис Б (вклучувајќи ги и тие со активна болест) и за пациенти кои се на тест позитивни за HBV инфекција за време на терапијата. Носителите на HBV кои имаат потреба од терапија со иматиниб треба внимателно да се следат за знаци и симптоми за активна HBV инфекција за време на терапијата и во период од неколку месеци по завршување на терапијата (погледнете во точка 4.8).

Фототоксичност

Изложеноста на директна сончева светлина треба да се избегнува или да се минимизира, поради ризикот од фототоксичност, која е резултат на третманот со иматиниб. На пациентите треба да им се советува да користат некои мерки како што се заштитни алишта или крема за сончање со висок заштитен фактор.

Тромботична микроангиопатија

BCR-ABL тирозин киназа инхибиторите (TKIs) се асоцирани со тромботична микроангиопатија (ТМА), вклучително индивидуални пријавени случаи за иматиниб (погледнете во точка 4.8). Доколку лабораториските или клиничките наоди кои се асоцирани со ТМА се појават кај пациенти кои се на терапија со лекот Меаксин, терапијата треба да се прекине и треба да се изврши комплетна евалуација за ТМА, вклучително и ADAMTS13 активност и анти-ADAMTS13- детерминација на антитело. Доколку анти-ADAMTS13- антитело е покачено и во конјугација со ниска ADAMTS13 активност, терапијата со Меаксин не треба да се продолжи.

Лабораториски тестови

Потребно е редовно следење на бројот на крвни клетки за време на терапијата со иматиниб. Терапијата со иматиниб кај пациенти со CML беше поврзана со појава на неутропенија или тромбоцитопенија. Сепак, појавата на овие цитопении веројатно е поврзана со стадиумот на лекуваната болест и тие беа почести кај пациентите кои се во акцелерирана фаза на CML или бластна криза во споредба со пациентите со хронична фаза на CML. Терапијата со иматиниб може да се прекине или дозата може да се намали, како што е препорачано во точка 4.2.

Потребно е редовно следење на хепаталната функција (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза) кај пациентите кои се на терапија со иматиниб.

Кај пациентите со нарушена ренална функција се смета дека изложеноста на иматиниб во плазмата е повисока отколку онаа кај пациентите со нормална ренална функција, веројатно поради зголемено ниво на алфа-ацид гликопротеинот (AGP) во плазмата, протеин кој го врзува иматиниб кај овие пациенти. Кај пациенти со ренални нарушувања треба да се даде најниската почетна доза. Потребна е претпазливост при терапијата на пациенти со тешки ренални

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

нарушувања. Дозата може да се намали ако не се поднесува (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Долготрајна терапија со иматиниб може да биде асоцирана со клинички сигнификантно намалување на реналната функција. Реналната функција затоа треба да биде евалуирана, пред започнување на терапијата со иматиниб и внимателно следена за време на терапијата, со особена внимателност кај оние пациенти кои покажуваат ризик фактори за ренална дисфункција. Доколку се забележи ренална дисфункција, потребно е да се препише соодветна терапија во согласност со стандардните правилници за терапија.

Педијатриска популација

Постојат извештаи за случаи на ретардација на растот кај деца и млади во пред адолесцентен период кои се на терапија со иматиниб.

Во обсервациона студија кај CML педијатриска популација, статистички значајно намалување (но со неодредена клиничка важност) на средна висина на стандардна девијација на резултатот по 12 и 24 месеци на терапија беше пријавено кај две мали подгрупи независно од статусот на пубертетот и полот. Се препорачува внимателно следење на растот кај децата кои се на терапија со иматиниб (погледнете во точка 4.8).

Меаксин содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозо-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Активни супстанции кои можат да ги зголемат концентрациите на иматиниб во плазмата:

Супстанциите кои ја инхибираат активноста на цитохром P450 изоензимот CYP3A4 (протеаза инхибитори како што се индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; азолни антифунгални лекови вклучувајќи кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол; некои макролиди како што се еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да го намалат метаболизмот и да ја зголемат концентрацијата на иматиниб. Беше утврдено сигнификантно зголемување на изложеноста на иматиниб (просечната вредност на C_{max} и AUC на иматиниб порасна за 26% и 40%, соодветно) кај здрави лица при истовремена администрација со еднакратна доза на кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Потребна е претпазливост при администрација на иматиниб со инхибитори од CYP3A4 фамилијата.

Активни супстанции кои можат да ги намалат концентрациите на иматиниб во плазмата:

Супстанциите кои се индуктори на активноста на CYP3A4 (на пр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или кантарион) можат сигнификантно да ја намалат изложеноста на иматиниб, потенцијално зголемувајќи го ризикот за неуспех на терапијата. Предтретманот со повеќекратни дози на рифампицин од 600 mg проследено со еднакратна доза на иматиниб од 400 mg резултираше со намалување на C_{max} и AUC_(0-∞) за најмалку 54% и 74% од соодветните вредности без терапија со рифампицин. Слични резултати беа забележани кај пациентите со малигни глиоми третирани со иматиниб додека се на терапија со ензим индуцирачки антиепилептици (EIAED) како што се карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Вредноста на AUC на иматиниб во плазмата се намали за 73% во споредба со пациентите кои не беа на терапија со EIAED. Треба да се избегнува истовремена употреба на рифампицин или други силни CYP3A4 индуктори заедно со иматиниб.

Активни супстанции чија концентрација во плазмата може да се промени под дејство на иматиниб

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Иматиниб ја зголемува просечната вредност на C_{max} и AUC на симвастатин (CYP3A4 супстрат) 2-кратно и 3.5-кратно, соодветно, што укажува на инхибиција на CYP3A4 од страна на иматиниб. Затоа, потребна е претпазливост при администрација на иматиниб со CYP3A4 супстрати со тесен терапевтски индекс (на пр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и кинидин). Иматиниб може да ја зголеми плазма концентрацијата на другите лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 (пр. триазоло-бензодиазепини, дихидропиридински блокатори на калциумови канали, одредени HMG-CoA редуктаза инхибитори односно статини итн.).

Поради познатиот зголемен ризик за крварење поврзан со употребата на иматиниб (на пример хеморагија), на пациентите кои имаат потреба од антикоагулантен третман треба да им се даде ниско-молекуларен или стандарден хепарин наместо кумарински деривати како варфарин.

In vitro, иматиниб ја инхибира активноста на цитохром P450 изоензимот CYP2D6 при концентрации слични со оние кои имаат влијание врз активноста на CYP3A4. Иматиниб во доза од 400 mg два пати дневно имаше инхибиторен ефект врз метаболизмот на метопролол посредуван од CYP2D6 со зголемување на C_{max} и AUC на метопролол за приближно 23% (90%CI [1.16-1.30]). Се смета дека не се неопходни прилагодувања на дозите кога иматиниб се администрира истовремено со CYP2D6 супстрати, но сепак се препорачува претпазливост со CYP2D6 супстратите со тесен терапевтски индекс како што е метопрололот. Кај пациентите третирано со метопролол потребно е клиничко следење.

In vitro, иматиниб ја инхибира O-глукуронидацијата на парацетамол со K_i вредност од 58.5 $\mu\text{mol/l}$. Оваа инхибиција не беше забележана *in vivo* по администрацијата на иматиниб од 400 mg и парацетамол 1000 mg. Не беа проучувани повисоките дози на иматиниб и парацетамол.

Затоа, потребна е претпазливост при употреба на високи дози на иматиниб и парацетамол истовремено.

Кај пациенти кај кои е извршена тироидектомија и кои примаат левотироксин, плазма изложеноста на левотироксин може да се намали при истовремена администрација на иматиниб (погледнете во точка 4.4). Затоа, се препорачува претпазливост. Сепак, моментално не е познат механизмот на забележаната интеракција.

Кај Ph+ ALL пациенти, постои клиничко искуство за истовремена администрација на иматиниб со хемотерапија (погледнете во точка 5.1), но лек-лек интеракциите помеѓу иматиниб и хемотераписките режими не се добро окарактеризирани. Несаканите дејства на иматиниб, односно хепатотоксичност, миелосупресија или други дејства, можат да се зголемат и беше утврдено дека истовремената употреба со L-аспарагиназа може да биде поврзана со зголемена хепатотоксичност (погледнете во точка 4.8). Затоа, потребна е посебна претпазливост при употреба на иматиниб во комбинација со други лекови.

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени со репродуктивен потенцијал

Жени со репродуктивен потенцијал мора да се советуваат да употребуваат ефикасна контрацепција за време на терапијата и во период од најмалку 15 дена по прекин на терапијата со иматиниб.

Бременост

Постојат ограничени податоци за употребата на иматиниб кај бремено жени. Постојат



1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

постмаркетиншки извештаи за спонтани абортуси и вродени аномалии кај новороденчиња од жени кои замале иматиниб. Сепак, студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3) и не е познат потенцијалниот ризик за фетусот. Не се препорачува употреба на иматиниб за време на бременоста освен кога е навистина неопходно. Доколку се употребува за време на бременост, пациентот мора да биде запознаен со потенцијалниот ризик за фетусот.

Доене

Постојат ограничени информации за дистрибуцијата на иматиниб во мајчиното млеко. Студиите кај две жени кои дојат покажаа дека иматиниб и неговите активни метаболити може да бидат дистрибуирани во млекото. Беше утврдено дека односот млеко/плазма испитуван кај еден пациент е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитот, што укажува на поголема дистрибуција на метаболитот во млекото. Земајќи ја во предвид комбинираната концентрација на иматиниб и метаболитот и максималниот дневен внес на млеко кај бебињата, се очекува дека вкупната изложеност е ниска (~10% од тераписката доза). Сепак, ефектите од изложеноста на ниски дози со иматиниб кај бебето не се познати, затоа жените не треба да дојат за време на терапијата и во период од најмалку 15 дена по прекин на терапијата со иматиниб.

Плодност

При неклиничките испитувања, плодноста на мајкаците и женките стаорци не беше засегната, иако беа забележани дејства врз репродуктивните параметри (погледнете во точка 5.3). Не се спроведени студиите кај пациенти на терапија со иматиниб за испитување на неговото влијание врз плодноста и гаметогенезата. Пациентите на терапија со иматиниб кои се загрижени за нивната плодност треба да се консултираат со својот лекар.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пациентите треба да се советуваат дека можат да почувствуваат несакани дејства како зашеметеност, заматен вид или поспаност за време на терапијата со иматиниб. Затоа, потребна е претпазливост при возење или при ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Пациентите со малигни заболувања во напредна фаза може да имаат бројни збунувачки медицински состојби кои ја отежнуваат проценката на причината за несаканите дејства поради различните симптоми поврзани со постоечкото заболување, неговата прогресија и истовремената администрација на бројни лекови.

При клиничките испитувања кај CML, прекин на терапијата поради несакани дејства поврзани со лекот беше забележан кај 2,4% од новодијагностицираните пациенти, 4% од пациентите во касна хронична фаза по неуспех на терапијата со интерферон, 4% од пациентите во акцелерирана фаза по неуспех на терапијата со интерферон, 5% од пациентите со бластна криза по неуспех на терапијата со интерферон. При GIST, испитуваниот лек беше прекинат поради несакани дејства поврзани со лекот кај 4% од пациентите.

Несаканите дејства беа слични при сите индикации, со два исклучока. Поголема миелосупресија беше забележана кај пациентите со CML отколку со GIST, што најверојатно се должи на постоечкото заболување. При студијата кај пациенти со неоперабилен и/или метастатски GIST, 7 (5%) пациенти почувствуваа СТС степен 3/4 GI крварења (3 пациенти), интратуморни крварења (3 пациенти) или двете (1 пациент). GI туморни места може да се изворот на GI крварења (погледнете во точка 4.4). GI и туморните крварења може да бидат сериозни и понекогаш фатални. Најчесто забележани ($\geq 10\%$) несакани дејства поврзани со лекот во двата случаја беа: слабо гадење, повраќање, дијареа, стомачна болка, замор, мијалгија, мускулни

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

грчеви и исип. Површинските едеми беа чест наод при сите студии и беа опишани примарно како периорбитални или едеми на долните екстремитети. Сепак, овие едеми во ретки случаи беа тешки и може да се третираат со диуретици, други супортивни мерки или со намалување на дозата на иматиниб.

Кога иматиниб беше комбиниран со висока доза на хемотерапија кај пациенти со Ph+ ALL, беше забележана минлива хепатална токсичност во облик на покачување на трансминазите и хипербилирубинемија.

Кога иматиниб се комбинира со високи дози на хемотерапија кај Ph+ ALL пациенти, беше забележана транзиторна токсичност на црниот дроб во форма на покачени трансминази и хипербилирубинемија. Земајќи ја во обзир лимитираната база на податоци за безбедност, несаканите дејства досега пријаени кај деца се конзистентни со познатиот безбедносен профил кај возрасни пациенти со Ph+ ALL. Безбедносната база на податоци за деца со Ph+ALL е многу лимитирана и не се идентификувани нови безбедносни ризици.

Разните несакани дејства како што се плеврална ефузија, асцит, пулмонален едем и брзото зголемување на телесната тежина со или без површински едем може заедно да се опишат како “ретенција на течности”. Овие реакции вообичаено се решаваат со привремено повлекување на иматиниб од терапијата и со употреба на диуретици и други соодветни супортивни мерки. Сепак, некои од овие реакции може да бидат сериозни или живото-загрозувачки и кај неколку пациенти со бластна криза настапи смрт со комплексна клиничка историја на плеврална ефузија, конгестивна срцева слабост и ренална слабост. Немаше посебни безбедносни наоди при педијатриските клинички испитувања.

Несакани дејства

Несаканите дејства забележани како повеќе од еден поединечен случај се наведени подолу, групирани по системи на органи и честота. Категориите за честотата се дефинирани на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од најголема до најмала честота.

Несаканите дејства и нивната честота наведени во Табела 1 се базираат на студиите направени во предрегистрациската фаза на лекот.

Табела 1: Табеларен приказ на несакани дејства

Инфекции и инфестации	
<i>Помалку чести:</i>	Херпес зостер, херпекс симплекс, назофарингитис, пневмонија ¹ , синуситис, целулитис, инфекции на горниот респираторен тракт, грип, инфекции на уринарниот тракт, гастроентеритис, сепса
<i>Ретки:</i>	Габична инфекција
<i>Не познати</i>	Реактивација на хепатитис Б*
Бенигни, малигни и неодредени неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	
<i>Ретки:</i>	Тумор лизис синдром
<i>Не познати</i>	Тумор хеморагија/тумор некроза*
Нарушувања на имунолошкиот систем	
<i>Не познати</i>	Анафилактичен шок*
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
<i>Многу чести:</i>	Неутропенија, тромбоцитопенија, анемија

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

<i>Чести:</i>	Панцитопенија, фебрилна неутропенија
<i>Помалку чести:</i>	Тромбоцитемија, лимфопенија, депресија на коскената срцевина, еозинофилија, лимфаденопатија
<i>Ретки:</i>	Хемолитична анемија, тромботична микроангиопатија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
<i>Чести:</i>	Анорексија
<i>Помалку чести:</i>	Хипокалемија, зголемен апетит, хипофосфатемија, намален апетит, дехидратација, гихт, хиперурикемија, хиперкалцемија, хипергликемија, хипонатремија
<i>Ретки:</i>	Хиперкалемија, хипомагнеземија
Психијатриски нарушувања	
<i>Чести:</i>	Несоница
<i>Помалку чести:</i>	Депресија, намалено либидо, анксиозност
<i>Ретки:</i>	Конфузија
Нарушувања на нервниот систем	
<i>Многу чести:</i>	Главоболка ²
<i>Чести:</i>	Зашеметеност, парестезија, нарушено сетило за вкус, хипоестезија
<i>Помалку чести:</i>	Мигрена, поспаност, синкопа, периферна невропатија, нарушено памтење, ишијас, синдром на немирни нозе, тремор, церебрална хеморагија
<i>Ретки:</i>	Зголемен интракранијален притисок, конвулзии, оптички невритис
<i>Непознати:</i>	Церебрален едем*
Нарушувања на очите	
<i>Чести:</i>	Едем на очните капаци, зголемено солзење, хеморагија на конјуктивата, конјуктивитис, суво око, заматен вид
<i>Помалку чести:</i>	Иритација на окото, болка во окото, едем на орбитата, склерална хеморагија, ретинална хеморагија, блефаритис, макуларен едем
<i>Ретки:</i>	Катаракт, глауком, папилоедем
<i>Непознати:</i>	Хеморагија во стаклено тело на окото*
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт	
<i>Помалку чести:</i>	Вертиго, тинитус, губење на слухот
Кардијални нарушувања	
<i>Помалку чести:</i>	Палпитации, тахикардија, конгестивна кардијална слабост ³ , пулмонален едем
<i>Ретки:</i>	Аритмија, атријална фибрилација, кардијален арест, миокарден инфаркт, ангина пекторис, перикардна ефузија
<i>Непознати:</i>	Перикардитис*, кардијална тампонада*
Васкуларни нарушувања⁴	
<i>Чести:</i>	Зацрвенување, хеморагија
<i>Помалку чести:</i>	Хипертензија, хематом, субдурален хематом, периферно студенило, хипотензија, Raynaud-ов феномен
<i>Непознати:</i>	Тромбоза/емболизам*
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
<i>Чести:</i>	Диспнеа, епистакса, кашлица
<i>Помалку чести:</i>	Плеврална ефузија ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингитис
<i>Ретки:</i>	Плеуритична болка, пулмонална фиброза, пулмонална хипертензија, пулмонална хеморагија
<i>Непознати:</i>	Акутна респираторна слабост ^{11*} , интерсицијална болест на белите дробови*
Гастроинтестинални нарушувања	
<i>Многу чести:</i>	Гадење, дијареа, повраќање, диспепсија, абдоминална болка ⁶
<i>Чести:</i>	Флатуленција, абдоминална дистензија, гастроезофагеален рефлукс, констипација, сува уста, гастритис
<i>Помалку чести:</i>	Стоматитис, улцерации во устата, гастроинтестинална хеморагија ⁷ , подригнување, мелена, езофагитис, асцит, гастричен улкус, хематемеза,

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	хеилитис, дисфагија, панкреатитис
<i>Ретки:</i>	Колитис, илеус, инфламаторно цревно заболување
<i>Непознати:</i>	Илеус/интестинална опструкција*, гастроинтестинална перфорација*, дивертикулитис*, гастрична антрална васкуларна ектазија (GAVE)*
Хепатобилијарни нарушувања	
<i>Чести:</i>	Покачени хепатални ензими
<i>Помалку чести:</i>	Хипербилирубинемија, хепатитис, жолтица
<i>Ретки:</i>	Хепатална слабост ⁸ , хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
<i>Многу чести:</i>	Периорбитален едем, дерматитис/егзем/исип
<i>Чести:</i>	Пруритус, едем на лицето, сува кожа, еритем, алопеција, ноќни потења, фотосензитивна реакција
<i>Помалку чести:</i>	Пустулозен исип, контузија, зголемено потење, уртикарија, ехимоза, зголемена склоност кон модринки, хипотрихоза, кожна хипопигментација, ексфолијативен дерматитис, онихокласис, фоликулитис, петехии, псоријаза, пурпура, кожна хиперпигментација, булзни ерупции
<i>Ретки:</i>	Акутна фебрилна неутрофилна дерматоза (Sweet синдром), обезбојување на ноктите, ангионевротичен едем, везикуларен исип, еритема мултиформе, леукоцитокластичен васкулитис, Stevens-Johnson синдром, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>Непознати:</i>	Синдром на палмоплантарна еритродисестезија*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, исип од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)*, псеудопорфирија*
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
<i>Многу чести:</i>	Мускулни спазми и грчеви, мускулно-скелетна болка вклучувајќи мијалгија ⁹ , артралгија, болка во коските ¹⁰
<i>Чести:</i>	Отекување на зглобовите
<i>Помалку чести:</i>	Вкочанетост на зглобовите и мускулите
<i>Ретки:</i>	Мускулна слабост, артритис, рабдомиолиза/миопатија
<i>Непознати:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на колкот*, ретардација во растот кај децата*
Ренални и уринарни нарушувања	
<i>Помалку чести:</i>	Ренална болка, хематурија, акутна ренална слабост, зголемена честота на уринирање
<i>Непознати:</i>	Хронична ренална слабост
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
<i>Помалку чести:</i>	Гинекомастија, ерекtilна дисфункција, менорагија, нередовна менструација, сексуална дисфункција, болка во брадавиците, зголемување на градите, скротален едем
<i>Ретки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична циста на јајникот
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
<i>Многу чести:</i>	Задршка на течности и едем, замор
<i>Чести:</i>	Слабост, пирексија, анасарка, морници, вкочанетост
<i>Помалку чести:</i>	Болка во градите, малаксаност
Испитувања	
<i>Многу чести:</i>	Зголемена телесна тежина
<i>Чести:</i>	Намалена телесна тежина
<i>Помалку чести:</i>	Покачен креатинин во крвта, покачена креатин фосфокиназа во крвта, зголемена лактат дехидрогеназа во крвта, зголемена алкална фосфатаза во крвта
<i>Ретки:</i>	Покачена амилаза во крвта

* Овој тип на реакции беа претежно забележани во постмаркетиншкиот период на искуство со иматиниб. Ова вклучува спонтани случаи на извештаи како и сериозни несакани дејства од

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

постоечките студии, проширените програми за пристап, студиите за клиничка фармакологија и истражувачките студии за неодобрани индикации. Затоа што овие реакции се пријавени од популација со неизвесна големина, не е секогаш можно сигурно да се процени нивната фреквенција или да се воспостави причинска врска за иложеноста со иматиниб.

- 1 Пневмонијата беше најчесто забележана кај пациенти со трансформирана CML и кај оние со GIST.
- 2 Главоболката беше најчеста кај пациентите со GIST.
- 3 Кај пациентите во текот на една година, кардијалните настани вклучувајќи и конгестивна срцева слабост беа почесто забележани кај пациенти со трансформирана CML отколку кај пациенти со хронична CML.
- 4 Зацрвенувањето беше најчесто кај пациенти со GIST, а крварењето (хематом, хеморагија) беше најчесто кај пациентите со GIST и со трансформирана CML (CML-AP и CML-BC).
- 5 Плеврална ефузија беше почесто забележана кај пациентите со GIST и кај оние со трансформирана CML (CML-AP и CML-BC) отколку кај пациентите со хронична CML.
- 6+7 Стомачна болка и гастроинтестинална хеморагија беа најчесто забележани кај пациентите со GIST.
- 8 Беа забележани некои фатални случаи на хепатална слабост и хепатална некроза.
- 9 Мускулно-скелетна болка за време на терапијата со иматиниб или по прекин на терапијата кои беа забележани во постмаркетиншкот период.
- 10 Мускулно-скелетна болка и слични настани беа почесто забележани кај пациентите со CML отколку кај оние со GIST.
- 11 Фатални случаи беа забележани кај пациенти кај кои болеста е во напредна фаза, а при тоа имаат и тешки инфекции, тешка неутропенија и други сериозни истовремени состојби.

Неправилности на лабораториските тестови

Хематологија

При CML, цитопениите, особено неутропенијата и тромбоцитопенијата, беа постојан наод при сите студии со утврдена зголемена честота при високи дози ≥ 750 mg (фаза I студија). Сепак, појавата на цитопенија беше исто така јасно зависна од стадиумот на болеста, честотата на степен 3 или 4 неутропении ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) и тромбоцитопении (број на тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$) беше помеѓу 4 и 6 пати повисока при бластна криза и акцелерирана фаза (59–64% и 44–63% за неутропенија и тромбоцитопенија, соодветно) наспроти новодијагностицираните пациенти во хронична фаза на CML (16,7% неутропенија и 8,9% тромбоцитопенија). Кај новодијагностицирани пациенти во хронична фаза на CML беше забележана степен 4 неутропенија ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) и тромбоцитопенија (број на тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$) кај 3,6% и $< 1\%$ од пациентите, соодветно. Просечното времетраење на неутропеничните и тромбоцитопеничните епизоди вообичаено беше од 2 до 3 недели и од 3 до 4 недели, соодветно. Овие настани обично може да се третираат или со намалување на дозата или со привремен прекин на терапијата со иматиниб, но во ретки случаи може да има потреба и од постојан прекин на терапијата. Кај педијатриски пациенти со CML, најчесто забележани токсичности беа цитопении од степен 3 или 4 вклучувајќи неутропенија, тромбоцитопенија и анемија. Тие претежно настануваат во првите неколку месеци од терапијата.

Во студијата кај пациенти со неоперабилен и/или метастатски GIST, анемија од степен 3 и 4 беше забележана кај 5,4% и 50,7% од пациентите, соодветно и може да е поврзана со гастроинтестинално или интратуморално крварење кај барем некој од овие пациенти. Неутропенија од степен 3 и 4 беше забележана кај 7,5% и 2,7% од пациентите соодветно, а тромбоцитопенија од степен 3 кај 0,7% од пациентите. Кај ниту еден пациент не беше развиена тромбоцитопенија од степен 4. Намалувањата на бројот на белите крвни клетки и неутрофилите настанаа претежно за време на првите 6 недели од терапијата, а вредностите потоа останаа

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

релативно стабилни.

Биохемија

Тешко покачување на трансминазите (<5%) или билирубинот (<1%) беше забележано кај пациентите со CML и вообичаено беше третирано со намалување на дозата или привремен прекин на терапијата (просечното времетраење на овие епизоди беше околу 1 недела). Терапијата беше трајно прекината поради лабораториски неправилности на хепарот кај помалку од 1% од пациентите со CML. Кај пациентите со GIST (студија B2222), беа забележани 6,8% покачувања од степен 3 или 4 ALT (аланин аминотрансфераза) и 4,8% покачувања од степен 3 или 4 AST (аспартат аминотрансфераза). Зголемувањето на билирубин беше под 3%.

Беа забележани случаи на цитолитичен и холестатски хепатитис и хепатална слабост. Кај некои од нив исходот беше фатален, вклучувајќи и еден пациенти на висока доза на парацетамол.

Опис на селектирани несакани дејства

Реактивација на хепатитис Б

Реактивација на хепатитис Б е пријавена во асоцијација со BCR-ABL TKIs. Некои случаи резултираа со акутна хепатална слабост или фулминантен хепатитис што доведе до трансплантација на црн дроб или до фатален исход. (погледнете во точка 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Искусството со дози повисоки од препорачаната терапевска доза е ограничено. Изолирани случаи на предозирање со иматиниб беа забележани спонтано и во литературата. Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да се следи и да се превземе соодветен симптоматски третман. Вообичаено, забележаниот исход во овие случаи беше "подобрен" или "излекуван". Настани кои беа забележани при различен дозен опсег се следните:

Возрасна популација

1200 до 1600 mg (времметраењето варира од 1 до 10 дена): Гадење, повраќање, дијареа, исип, еритем, едем, отекување, замор, мускулни спазми, тромбоцитопенија, панцитопенија, абдоминална болка, главоболка, намален апетит.

1800 до 3200 mg (во висина од 3200 mg дневно за 6 дена): Слабост, мијалгија, зголемено ниво на креатин фосфокиназа, покачен билирубин, гастроинтестинална болка.

6400 mg (еднократна доза): Еден случај во литературата со еден пациент кај кого беше забележано гадење, повраќање, абдоминална болка, пирексија, отекување на лицето, намален број на неутрофили, зголемени трансминази.

8 до 10 g (еднократна доза): Беше забележано повраќање и гастроинтестинална болка.

Педијатриска популација

Кај едно машко дете на возраст од 3 години изложено на еднократна доза од 400 mg беше забележано повраќање, дијареа и анорексија додека кај друго машко дете на возраст од 3 години изложено на еднократна доза од 980 mg беше забележан намален број на бели крвни клетки и дијареа.



1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да се следи и да му се даде соодветен супортивен третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични лекови, протеин киназа инхибитори, *BCR-ABL* тирозин киназа инхибитори, АТС код: L01EA01.

Механизам на дејство

Иматиниб е мала молекула, протеин-тирозин киназа инхибитор која силно ја инхибира активноста на *Bcr-Abl* тирозин киназата (ТК), како и неколку рецептор тирозин кинази: *Kit*, рецепторот за стем клеточниот фактор (SCF) кодиран од *c-Kit* прото-онкогенот, дискоидин домен рецепторите (DDR1 и DDR2), стимулирачки фактор на колонија (CSF-1R) и алфа и бета рецепторите на тромбоцитниот фактор на раст (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб може да ги инхибира и клеточните настани посредувани од активацијата на овие рецепторни кинази.

Фармакодинамски ефекти

Иматиниб е протеин-тирозин киназа инхибитор кој силно ја инхибира *Bcr-Abl* тирозин киназата *in vitro*, на клеточно ниво и *in vivo*. Оваа состојка селективно ја инхибира пролиферацијата и предизвикува апоптоза на *Bcr-Abl* позитивните клеточни линии како и младите леукемични клетки кај пациентите со Филадельфија хромозом позитивна CML и акутна лимфобластна леукемија (ALL).

In vivo оваа состојка покажува антитуморна активност дадена како единствен лек кај животни со употреба на *Bcr-Abl* позитивни туморни клетки.

Исто така, иматиниб е инхибитор на рецептор тирозин киназите за тромбоцитниот фактор на раст (PDGF), PDGF-R и стем клеточниот фактор (SCF), *c-Kit* и ги инхибира PDGF- и SCF-посредуваните клеточни настани. *In vitro*, иматиниб ја инхибира пролиферацијата и предизвикува апоптоза кај гастроинтестиналните стромални туморни (GIST) клетки со експресија на *kit* активирачка мутација. Конститутивната активацијата на PDGF рецепторот или на *Abl* протеин тирозин киназите како последица на фузија со различни партнер протеини или создавањето на PDGF беа вклучени во патогенезата на MDS/MPD, HES/CEL и DFSP. Иматиниб ја инхибира сигнализацијата и пролиферацијата на клетките предизвикана од нерегулирана PDGFR и *Abl* киназа активност.

Клинички студии при хронична миелоидна леукемија

Ефикасноста на иматиниб се базира на одредување на вкупните хематолошки и цитогенетски стапки на одговор и преживувањето без прогресија. Освен кај новодијагностицираната хронична фаза на CML, нема контролирани испитувања кои докажуваат клинички бенефит како што се подобрување на симптомите поврзани со болеста или зголемено преживување.

Три големи, интернационални, отворени, неконтролирани фаза II студии беа спроведени кај пациенти со Филадельфија хромозом позитивна (Ph+) CML кај болест во напредна фаза, бластна фаза или акцелерирана фаза, други Ph+ леукемии или со CML во хроничната фаза, но по неуспех на претходната интерферон-алфа (IFN) терапија. Една голема, отворена, мулти-центрична, интернационална, рандомизирана фаза III студија беше спроведена кај пациенти со новодијагностицирана Ph+ CML. Дополнително на тоа, во две фаза I студии и во една фаза II студија беа третирани и деца.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

При сите клинички студии, 38–40% од пациентите беа ≥ 60 години и 10–12% од пациентите беа ≥ 70 години.

Хронична фаза, новодијагностицирани: Во оваа фаза III студија кај возрасни пациенти беше споредувана терапија или само со иматиниб или комбинација од интерферон-алфа (IFN) плус цитарабин (Ara-C). На пациентите кај кои немаше одговор (отсуство на целосен хематолошки одговор (CHR) на 6 месеци, зголемување на WBC, без значаен цитогенетски одговор (MCyR) на 24 месеци), кај кои одговорот беше изгубен (губење на CHR или MCyR) или оние со тешка неподносливост на терапијата, им беше овозможено да преминат во другата тераписка група. Во иматиниб групата, пациентите беа третирани со 400 mg дневно. Во IFN групата, пациентите беа третирани со целна доза од IFN од 5 MIU/m²/дневно поткожно во комбинација со поткожно Ara-C 20 mg/m²/дневно во период од 10 дена/месец.

Вкупно 1.106 пациенти беа рандомизирани, по 553 во секоја група. Карактеристиките на почетокот (базната линија) беа добро избалансирани помеѓу двете групи. Просечна возраст беше 51 година (во опсег од 18–70 години), при што 21.9% од пациентите беа ≥ 60 години. 59% од групата беа мажи и 41% беа жени; 89,9% и припаѓаа на белата раса и 4,7% пациенти од црната раса. Седум години по регрутирањето на последниот пациент, просечното времетраење на терапијата од прва линија беше 82 месеци во групата на иматиниб и 8 месеци во IFN групата, соодветно. Просечното времетраење на терапијата од втора линија со иматиниб беше 64 месеци. Генерално, кај пациентите кои примаа иматиниб како прва линија, просечната дневна доза беше 406 ± 76 mg. Примарната мерна точка за ефикасност од студијата е преживувањето без прогресија. Прогресијата беше дефинирана како било кој од следните настани: прогресија до акцелерирана фаза или бластна криза, смрт, губење на CHR или MCyR или пациенти кои не постигнуваат CHR, зголемување на WBC и покрај соодветниот тераписки режим. Силниот цитогенетски одговор, хематолошкиот одговор, молекуларниот одговор (анализа на минималната резидуална болест), времето до настанување на акцелерирана фаза или бластна криза и преживувањето се главните секундарни мерни точки. Податоците за одговорот се наведени во Табела 3.

Табела 2: Одговор при CML студијата за новодијагностицирани (84-месечни податоци)

	Иматиниб	IFN + Ara-C
(Најдобри стапки на одговор)	n=553	n=553
Хематолошки одговор		
CHR стапка n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Цитогенетски одговор		
Силен одговор n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Целосен CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Делумен CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Молекуларен одговор**		

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Силен одговор на 12 месеци (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Силен одговор на 24 месеци (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Силен одговор на 84 месеци (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* $p < 0.001$, Fischer's exact test

** процентите за молекуларен одговор се базираат на достапните примероци

Критериуми за хематолошки одговор (сите одговори да се потврдат по ≥ 4 недели):

WBC $< 10 \times 10^9/l$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/l$, миелоцит + метамиелоцит $< 5\%$ во крвта, без бласти и промиелоцити во крвта, базофили $< 20\%$, без екстремедуларно вклучување.

Критериуми за цитогенетски одговор: целосен (0% Ph+ метафази), делумен (1–35%), слаб (36–65%) или минимален (66–95%). Силен одговор (0–35%) е комбинација од целосните и делумните одговори.

Критериуми за силен молекуларен одговор: во редукцијата на периферни крвни клетки ≥ 3 логаритми во количина од Bcr-Abl транскрипти (мерено со real-time quantitative reverse transcriptase PCR анализата) со стандардизиран почеток.

Стапките на целосен хематолошки одговор, силен цитогенетски одговор и целосен цитогенетски одговор на терапијата од прва линија беа проценети со употреба на Kaplan-Meier пристапот, при кој случаите без одговор беа отстранети при последниот преглед. Со употреба на овој пристап, проценетите кумулативни стапки на одговор за терапијата од прва линија со иматиниб се подобрија од 12-месечната терапија до 84-месечната терапија: CHR од 96,4% на 98,4% и CCyR од 69,5% на 87,2%, соодветно.

Со следење од 7 години, беа утврдени 93 (16,8%) прогресии во групата со иматиниб: 37 (6,7%) вклучувајќи прогресија до акцелерирана фаза/бластна криза, 31 (5,6%) губење на MСyR, 15 (2,7%) губење на CHR или зголемување на WBC, како и 10 (1,8%) смртни случаи неповрзани со CML. Спротивно на тоа, беа утврдени 165 (29,8%) настани во IFN+Ara-C групата, од кои 130 настанаа за време на терапијата од прва линија со IFN+Ara-C.

Процентата стапка на пациенти без прогресија до акцелерирана фаза или бластна криза на 84 месеци беше значајно повисока во групата со иматиниб во споредба со IFN групата (92,5% наспроти 85,1%, $p < 0,001$). Годишната стапка на прогресија до акцелерирана фаза или бластна криза се намали со времето на терапија и беше помала од 1% годишно во четвртите и петите години. Процентата стапка на преживување без прогресија на 84 месеци беше 81,2% во групата со иматиниб и 60,6% во контролната група ($p < 0,001$). Годишните стапки на прогресија од било кој тип за иматиниб исто така се намалија со текот на времето.

Смрт настапи кај вкупно 71 пациент (12,8%) во групата со иматиниб и кај 85 (15,4%) пациенти во групата со IFN+Ara-C, соодветно. На 84 месеци, проценетото вкупно преживување е 86,4% (83,90) наспроти 83,3% (80, 87) во рандомизираната иматиниб група и во IFN+Ara-C групата, соодветно ($p = 0,073$, log-rank test). Оваа мерна точка “време до појава на настан” е под силно влијание на високата стапка на премин од IFN+Ara-C на иматиниб. Ефектот од терапијата со иматиниб врз преживувањето кај новодиагностицираните CML во хронична фаза беше натамошно испитуван при една ретроспективна анализа на горе објавените податоци за иматиниб со примарни податоци од друга Фаза III студија во која беше употребуван IFN+Ara-C ($n = 325$) со идентичен режим. При оваа ретроспективна анализа, беше докажана супериорноста на иматиниб над IFN+Ara-C во вкупното преживување ($p < 0,001$). За 42 месеци, кај 47 (8,5%) пациенти лекувани со иматиниб настапи смрт и кај 63 (19,4%) пациенти на IFN+Ara-C.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Степенот на цитогенетски одговор и молекуларен одговор имаше јасен ефект врз долготрајниот исход кај пациентите на иматиниб. Додека кај 96% (93%) од пациентите со ССyR (PCyR) на 12 месеци, не настана прогресија до акцелерирана фаза/бластна криза на 84 месеци, само 81% од пациентите без МСyR на 12 месеци беа без прогресија до напредна фаза на СML на 84 месеци ($p < 0,001$ вкупно, $p = 0,25$ помеѓу ССyR и PCyR). Кај пациентите со редукција на Bcr-Abl транскриптите од најмалку 3 логаритми на 12 месеци, веројатноста да се остане без прогресија до акцелерирана фаза /бластна криза беше 99% на 84 месеци. Слични наоди беа пронајдени врз основа на 18-месечната анализа.

При оваа студија, беа дозволени зголемувања на дозите од 400 mg на 600 mg дневно, потоа од 600 mg на 800 mg дневно. По следење од 42 месеци, кај 11 пациенти беше забележан потврден губиток (за 4 недели) на нивниот цитогенетски одговор. Од овие 11 пациенти, кај 4 пациенти дозата беше покачена на 800 mg дневно, од кои кај 2 пациенти се воспостави цитогенетски одговор (кај 1 делумно и кај 1 целосно, а кај последниот беше постигнат и молекуларен одговор), додека од 7-те пациенти кај кои не се покачи дозата, само кај 1 беше воспоставен целосен цитогенетски одговор. Процентот на некои несакани дејства беше повисок кај 40-те пациенти кај кои дозата беше зголемена до 800 mg дневно во споредба со популацијата на пациенти пред зголемувањето на дозата ($n = 551$). Почестите несакани дејства вклучуваа гастроинтестинални хеморагии, конјуктивитис и покачени трансаминази или билирубин. Другите несакани дејства беа со помала или еднаква честота.

Хронична фаза, неуспех на интерферон: 532 возрасни пациенти беа третирани со почетна доза од 400 mg. Пациентите беа распределени во три главни категории: хематолошки неуспех (29%), цитогенетски неуспех (35%) или неподносливост на интерферон (36%). Пациентите примаа просечно 14-месечна претходна терапија со IFN во дози $\geq 25 \times 10^6$ IU/неделно и сите беа во доцна хронична фаза со просечно поминато време од дијагноза од 32 месеци. Примарната варијабилност за ефикасност во студијата беше стапката на силен цитогенетски одговор (целосен плус делумен одговор, 0 до 35% Ph+ метафази во коскената срцевина).

При оваа студија, 65% од пациентите постигнаа силен цитогенетски одговор кој беше целосен кај 53% (потврдени 43%) од пациентите (Табела 4). Целосен хематолошки одговор беше постигнат кај 95% од пациентите.

Акцелерирана фаза: беа вклучени 235 возрасни пациенти во акцелерирана фаза на болеста. Првите 77 пациенти беа третирани со почетна доза од 400 mg, а протоколот беше потоа прилагоден да овозможи зголемување на дозата и кај останатите 158 пациенти беше започната терапија со доза од 600 mg.

Примарна варијабилност за одредување на ефикасноста беше стапката на хематолошки одговор, забележана или како целосен хематолошки одговор без докази за леукемија (односно клиренс на бластите од коскената срцевина и крвта, но без целосно опоравување на периферната крв како кај целосните одговори) или како враќање во хронична фаза на СML. Потврден хематолошки одговор беше постигнат кај 71,5% од пациентите (Табела 4). Значајно, 27,7% од пациентите исто така постигнаа силен цитогенетски одговор кој беше целосен кај 20,4% (потврдени 16%) од пациентите. За пациентите третирани со 600 mg, проценките за просечното преживување без прогресија и вкупното преживување беа 22,9 и 42,5 месеци, соодветно.

Миелоидна бластна криза: беа вклучени 260 пациенти со миелоидна бластна криза. Од нив, 95 (37%) претходно примаа хемотерапија за третман на акцелерирана фаза или бластна криза ("претходно третирани пациенти"), додека 165 (63%) не беа претходно третирани ("нетретирани пациенти"). Првите 37 пациенти започнаа со доза од 400 mg, а потоа протоколот беше прилагоден да се овозможи зголемување на дозата и останатите 223 пациенти беа третирани со почетна доза од 600 mg.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Примарна варијабла за одредување на ефикасноста беше стапката на хематолошки одговор, забележана или како целосен хематолошки одговор без докази за леукемија или како враќање во хронична фаза на CML со употреба на истите критериуми како во студијата со акцелерирана фаза. При оваа студија, 31% од пациентите постигнаа хематолошки одговор (36% од претходно нетретираните пациенти и 22% од претходно третираните пациенти). Стапката на одговор беше исто така повисока кај пациентите третирани со доза од 600 mg (33%) во споредба со оние третирани со 400 mg (16%, $p=0.0220$). Проценката за просечното преживување кај претходно нетретираните и третираните пациенти беше 7.7 и 4.7 месеци, соодветно.

Лимфоидна бластна криза: ограничен број на пациенти беа вклучени во фаза I студиите ($n=10$). Стапката на хематолошки одговор беше 70% со времетраење од 2–3 месеци.

Табела 3: Одговор при CML студиите кај возрасни

	Студија 0110	Студија 0109	Студија 0102
	37-месечни податоци	40.5-месечни податоци	38-месечни податоци
	Хронична фаза, IFN неуспех	Акцелерирана фаза	Миелоидна бластна криза
	($n=532$)	($n=235$)	($n=260$)
	% на пациенти (CI _{95%})		
Хематолошки одговор ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Целосен хематолошки одговор (CHR)	95%	42%	8%
Без докази за леукемија (NEL)	Не е применливо	12%	5%
Враќање во хронична фаза (RTC)	Не е применливо	17%	18%
Силен цитогенетски одговор ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2–20,4)
Целосно	53%	20,4%	7%
(Потврдено ³) [95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Делумно	12%	7%	8%
<p>¹ Критериуми за хематолошки одговор (сите одговори да бидат потврдени по ≥ 4 недели): CHR: Студија 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/l$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/l$, миелоцит + метамиелоцит $< 5\%$ во крвта, без бласти и промиелоцити во крвта, базофили $< 20\%$, без екстремедуларно вклучување] и при студиите 0102 и 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, без бласти во крвта, ВМ бласти $\leq 5\%$ и без екстремедуларна болест]. NEL: Истите критериуми како и кај CHR, но ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$ (само 0102 и 0109). RTC: $< 15\%$ бласти ВМ и РВ, $< 30\%$ бласти + промиелоцити во ВМ и РВ, $< 20\%$ базофили во РВ, без екстремедуларно заболување освен слезинка и хепар (само за 0102 и 0109).</p>			

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

BM = коскена срцевина, PB = периферна крв

² **Критериуми за цитогенетски одговор:**

Силен одговор е комбинација од целосниот и делумниот одговор: целосен (0% Ph+ метафази), делумен (1–35%).

³ Целосен цитогенетски одговор потврден од втора цитогенетска анализа на коскената срцевина спроведена најмалку еден месец по почетната студија на коскената срцевина.

Педијатриски пациенти: Вкупно 26 педијатриски пациенти на возраст до 18 години кои беа или во хронична фаза на CML (n=11) или со CML во бластна криза или Ph+ акутни леукемии (n=15), беа вклучени во фаза I испитување со зголемување на дозата. Се работи за популација на претходно третирани пациенти со силна терапија, 46% претходно примаа BMT и 73% со претходна хемотерапија со повеќе лекови. Пациентите беа третирани со дози на иматиниб од 260 mg/m²/дневно (n=5), 340 mg/m²/дневно (n=9), 440 mg/m²/дневно (n=7) и 570 mg/m²/дневно (n=5). Од 9 пациенти со хронична фаза на CML и достапни цитогенетски податоци, кај 4 (44%) и 3 (33%) беше постигнат целосен и делумен цитогенетски одговор, соодветно, со стапка на MСyR од 77%.

Вкупно 51 педијатриски пациент со новодијагностицирана и нетретирана CML во хронична фаза беа вклучени во една отворена, мултицентрична, фаза II студија од една група. Пациентите беа третирани со иматиниб од 340 mg/m²/дневно, без прекини во отсуството на дозно-ограничувачката токсичност. Терапијата со иматиниб предизвика брз одговор кај новодијагностицираните педијатриски CML пациенти со CHR од 78% по 8 неделна терапија. Високата стапка на CHR е проследена со развој на целосен цитогенетски одговор (CCyR) од 65% што е компарбилно со резултатите забележани кај возрасните. Дополнително на тоа, делумен цитогенетски одговор (PCyR) беше забележан кај 16% со MСyR од 81%. Кај повеќето од пациентите кои постигнаа CCyR, тој беше развиен помеѓу 3-тиот и 10-тиот месец со просечно време до одговор од 5.6 месеци врз основа на Kaplan-Meier проценката.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да се достават резултатите од студиите со иматиниб за сите подгрупи кај педијатриската популација во Филадельфија хромозом (bcr-abl транслокација) - позитивна хронична миелоидна леукемија (погледнете во точка 4.2 за информации при педијатриска употреба).

Клинички студии кај Ph+ ALL

Новодијагностицирана Ph+ ALL: При една контролирана студија (ADE10) со иматиниб наспроти хемотерапија кај 55 новодијагностицирани пациенти на возраст од 55 години и постари, иматиниб употребуван како единствен лек предизвика сигнификантно повисока стапка на целосен хематолошки одговор во споредба со хемотерапијата (96,3% наспроти 50%; p=0,0001). Кога кај пациентите кои не одговорице на терапијата или оние кои одговорице слабо на хемотерапијата беше администрирана терапија со иматиниб тоа резултираше со 9 пациенти (81,8%) од 11 кај кои беше постигнат целосен хематолошки одговор. Овој клинички ефект беше поврзан со поголемата редукција на bcr-abl транскрипти кај пациентите третирани со иматиниб отколку во групата со хемотерапија по терапија од 2 недели (p=0,02). Сите пациенти примаа иматиниб и интегрирана хемотерапија (погледнете во Табела 5) и нивоата на bcr-abl транскриптите беа идентични во двете групи на 8 недели. Како што е очекувано врз основа на дизајнот на студијата, не беше забележана разлика во траењето на ремисијата; преживувањето без појава на болест или вкупното преживување, иако пациентите со целосен молекуларен одговор и останатите со минимална резидуална болест имаа подобар исход во однос на траењето на ремисијата (p=0,01) и преживувањето без појава на болест (p=0,02).

Резултатите забележани во популацијата од 211 новодијагностицирани пациенти со Ph+ ALL во 4 неконтролирани клинички студии (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01) се во согласност со

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

резултатите опишани погоре. Иматиноиб во комбинација со хемотерапија (погледнете во Табела 5) доведе до стапка на целосен хематолошки одговор од 93% (147 од 158 анализирани пациенти) и до стапка на силен цитогенетски одговор од 90% (19 од 21 анализирани пациенти). Стапката на целосен молекуларен одговор беше 48% (49 од 102 анализирани пациенти). Преживувањето без појава на болест (DFS) и вкупното преживување (OS) постојано надминуваа 1 година и беа супериорни во однос на претходната контрола (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) во две студии (AJP01 и AUS01).

Табела 4: Хемотераписки режим употребен во комбинација со иматиноиб

Студија ADE10	
Предфаза	DEX 10 mg/m ² перорално, денови 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., денови 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Почеток на ремисија	DEX 10 mg/m ² перорално, денови 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., денови 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), денови 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) ден 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., денови 22-25, 29-32
Интегрирана терапија I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), денови 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² перорално, денови 1-20
Интегрирана терапија II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), денови 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), денови 1-5
Студија AAU02	
Воведна терапија (<i>de novo</i> Ph + ALL)	Даунорубицин 30 mg/m ² i.v., денови 1-3, 15-16; VCR 2 mg вкупна доза i.v., денови 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., денови 1, 8; преднизон 60 mg/m ² перорално, денови 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² перорално, денови 1-28; MTX 15 mg интратекално, денови 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, денови 1, 8, 15, 22; метилпреднизолон 40 mg интратекално, денови 1, 8, 15, 22
Интеграција (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), денови 1-4; митоксантрон 10 mg/m ² i.v. денови 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
Студија ADE04	
Предфаза	DEX 10 mg/m ² перорално, денови 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., денови 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Воведна терапија I	DEX 10 mg/m ² перорално, денови 1-5; VCR 2 mg i.v., денови 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m ² i.v., денови 6-7, 13-14
Воведна терапија II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), денови 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), денови 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² перорално, денови 26-46
Интегрирана терапија	DEX 10 mg/m ² перорално, денови 1-5; виндесин 3 mg/m ² i.v., ден 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), ден 1; етопосид 250 mg/m ² i.v. (1 h) денови 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), ден 5
Студија AJP01	

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Воведна терапија	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), ден 1; даунорубин 60 mg/m ² i.v. (1 h), денови 1-3; винкристин 1.3 mg/m ² i.v., денови 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m ² /дневно перорално
Интегрирана терапија	Промена на хемотерапискиот тек: висока доза хемотерапија со MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), ден 1 и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), денови 2-3, 4 циклуси
Одржување	VCR 1.3 g/m ² i.v., ден 1; преднизолон 60 mg/m ² перорално, денови 1-5
Студија AUS01	
Воведно-интегрирана терапија	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), денови 1-3; винкристин 2 mg i.v., денови 4, 11; доксорубин 50 mg/m ² i.v. (24 h), ден 4; DEX 40 mg/дневно на деновите 1-4 и 11-14, заменето со MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), ден 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), денови 2-3 (вкупно 8 циклуси)
Одржување	VCR 2 mg i.v. месечно во период од 13 месеци; преднизолон 200 mg перорално, 5 дена месечно во период од 13 месеци
Сите тераписки режими вклучуваат администрација на стероиди за профилакса на ЦНС.	
Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин VM26: тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубин; i.v.: интравенски	

Педијатриски пациенти: Во студија I2301, вкупно 93 педијатриски, адолесцентни млади возрасни пациенти (од 1 до 22 годишна возраст) со Ph+ ALL беа вклучени во отворена, мулти центрична, секвенцијална кохортна не-рандомизирана фаза III студија, и беа третирани со иматиниб (340 mg/m²/дневно) во комбинација со интензивна хемотерапија по индукциона терапија. Иматиниб беше администриран интермитентно кохортно 1-5, со зголемено траење и порано започнување на иматиниб од еден кохорт во друг кохорт; во кохорт 1 давање на најнискиот интензитет и во кохорт 5 давање на највисокиот интензитет на иматиниб (најдолго траење во денови на континуирано дневно дозирање на иматиниб за време на првите циклуси на хемотерапија). Континуирано дневно изложување на иматиниб на почетокот на циклусот на терапија со комбинација со хемотерапија во кохорт 5- пациенти (n=50) подобро преживувањето без настан во период на 4 години (EFS) во споредба со историски контроли (n=120), кои примиле стандардна хемотерапија без иматиниб (69,6% во споредба со 31,6%, соодветно). Процентот 4 годишен OS во кохорт 5- пациенти беше 83,6% спореден со 44,8% во историските контроли. 20 од 50 пациенти (40%) во кохорт 5 примиле трансплантација на хематопоетски стем клетки.

Табела 5 Хемотераписки режим кој се употребува во комбинација со иматиниб во студија I2301

Блок на консолидација 1 (3 недели)	VP-16 (100 mg/m ² /дневно, IV): 1-5 дена ифосфамид (1,8 g/m ² /дневно, IV): 1-5 дена MESNA (360 mg/m ² /доза q3h, x 8 дози/дневно, IV): 1-5 дена G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15 дена или додека ANC > 1500 post nadir IT метотрексат (прилагоден према возраста): 1 ден САМО тројна IT терапија
------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Блок на консолидација 2 (3 недели)	<p>Метотрексат (5 g/m^2 во период од 24 часа, IV): 1 ден</p> <p>Леуковорин (75 mg/m^2 на 36 часа, IV; 15 mg/m^2 IV или PO q6h x 6 дози)iii: 2 и 3 ден</p> <p>Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1 ден</p> <p>ARA-C (3 g/m^2/доза q 12 h x 4, IV): 2 и 3 ден</p> <p>G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, SC): 4-13 дена или до ANC > 1500 post nadir</p>
Блок на реиндукција 1 (3 недели)	<p>VCR (1.5 mg/m^2/дневно, IV): 1, 8, и 15 ден</p> <p>DAUN (45 mg/m^2/дневно како болус, IV): 1 и 2 ден</p> <p>CPM (250 mg/m^2/доза q12h x 4 дози, IV): 3 и 4 ден</p> <p>PEG-ASP (2500 IUnits/m^2, IM): 4 ден</p> <p>G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, SC): 5-14 дена или се додека ANC > 1500 post nadir</p> <p>Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1 и 15 ден</p> <p>DEX (6 mg/m^2/дневно, PO): 1-7 ден и 15-21 ден</p>
Блок на интензификација 1 (9 недели)	<p>Метотрексат (5 g/m^2 во период од 24 часа, IV): 1 и 15 ден</p> <p>Леуковорин (75 mg/m^2 на 36 часа, IV; 15 mg/m^2 IV или PO q6h x 6 дози)iii: 2, 3, 16, и 17 ден</p> <p>Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1 и 22 ден</p> <p>VP-16 (100 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 дена</p> <p>CPM (300 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 дена</p> <p>MESNA (150 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 дена</p> <p>G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, SC): 27-36 дена или до ANC > 1500 post nadir</p> <p>ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): 43, 44 ден</p> <p>L-ASP (6000 IUnits/m^2, IM): 44 ден</p>
Блок на реиндукција 2 (3 недели)	<p>VCR (1.5 mg/m^2/дневно, IV): 1, 8 и 15 ден</p> <p>DAUN (45 mg/m^2/дневно како болус, IV): 1 и 2 ден</p> <p>CPM (250 mg/m^2/доза q12h x 4 дози, iv): 3 и 4 ден</p> <p>PEG-ASP (2500 IUnits/m^2, IM): 4 ден</p> <p>G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, SC): 5-14 дена или се до ANC > 1500 post nadir</p> <p>Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1 и 15 ден</p> <p>DEX (6 mg/m^2/дневно, PO): 1-7 дена и 15-21 дена</p>
Блок на интензификација 2 (9 недели)	<p>Метотрексат (5 g/m^2 во период од 24 часа, IV): 1 и 15 ден</p> <p>Леуковорин (75 mg/m^2 на 36 часа, IV; 15 mg/m^2 IV или PO q6h x 6 дози)iii: 2, 3, 16, и 17 ден</p> <p>Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1 и 22 ден</p> <p>VP-16 (100 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 ден</p> <p>CPM (300 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 ден</p> <p>MESNA (150 mg/m^2/дневно, IV): 22-26 ден</p> <p>G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, SC): 27-36 ден или се до ANC > 1500 post nadir</p> <p>ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV): 43, 44 дена</p>

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Одржување (8-неделни циклуси) Циклус 1–4	MTX (5 g/m ² во период од 24 часа, IV): 1 ден Леуковорин (75 mg/m ² на 36 часа, IV; 15 mg/m ² IV или PO q6h x 6 дози)iii: 2 и 3 ден Тројна IT терапија (прилагодена према возраста): 1, 29 дена VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1, 29 дена DEX (6 mg/m ² /дневно PO): 1-5; 29-33 дена 6-MP (75 mg/m ² /дневно, PO): 8-28 дена Метотрекат (20 mg/m ² /неделно, PO): 8, 15, 22 дена VP-16 (100 mg/m ² , IV): 29-33 дена CPM (300 mg/m ² , IV): 29-33 дена MESNA IV 29-33 дена
Одржување (8-неделни циклуси) Циклус 5	Кранијална ирадијација (исклучително блок 5) 12 Gy во 8 фракции за сите пациенти кои се CNS1 и CNS2 со дијагноза 18 Gy во 10 фракции за пациенти кои се CNS3 со дијагноза VCR (1,5 mg/m ² /дневно, IV): 1, 29 дена DEX (6 mg/m ² , PO): 1-5; 29-33 дена 6-MP (75 mg/m ² /дневно, PO): 11-56 дена (Да се прекине 6-MP за време на 6-10 дена од кранијална ирадијација која започнува на 1 ден од циклус 5. Почеток 6-MP 1-виот ден по завршување на кранијалната ирадијација.)
Одржување (8-неделни циклуси) Циклус 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /дневно, IV): 1, 29 дена DEX (6 mg/m ² /дневно, PO): 1-5; 29-33 дена 6-MP (75 mg/m ² /дневно, PO): 1-56 дена Метотрекат (20 mg/m ² /неделно, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 дена

G-CSF = гранулоцитен –фактор на стимулација на колонија, VP-16 = етопозид, MTX = метотрекат, IV = интравенски, SC = субкутано, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA = 2-меркаптоетан сулфонат натриум, iii= или се додека MTX нивото е < 0,1 µM, q6h = на секои 6 часа, Gy = Gray

Студија AIT07 беше мултицентрична, отворена, рандомизирана, фаза II/III студија која вклучи 128 пациенти (1 до < 18 години) третирани со иматиниб во комбинација со хемотерапија. Безбедносните податоци од оваа студија се чини дека се во согласност со безбедносниот профил на иматиниб кај Ph+ ALL пациенти.

Релапс/рефракторна Ph+ ALL: Кога иматиниб беше користен како единствен лек кај пациенти со релапс/рефракторна Ph+ ALL, кај 53 од 411 пациенти анализирани за одговор резултираше со стапка на хематолошки одговор од 30% (9% целосен) и стапка на силен цитогенетски одговор од 23%. (Од 411 пациенти, 353 беа третирани во програма со проширен пристап без собрани примарни податоци за одговор.) Просечното време до прогресија во вкупната популација од 411 пациенти со релапс/рефракторна Ph+ ALL беше во опсег од 2,6 до 3,1 месеци и просечното вкупно преживување кај 401 анализирани пациенти беше од 4,9 до 9 месеци. Податокот беше сличен при повторната анализа со цел да се вклучат само пациентите на возраст од 55 години или постари.

Клинички студии кај MDS/MPD

Искуството со иматиниб кај оваа индикација е многу ограничено и се базира главно на стапките на хематолошкиот и цитогенетскиот одговор. Нема контролирани испитувања кои покажуваат клинички бенефит или зголемено преживување. Една отворена, мултицентрична, фаза II студија (студија B2225) беше спроведена со цел за испитување на иматиниб кај различни групи

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

на пациенти со живото-загрозувачки состојби асоцирани со Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Во оваа студија беа вклучени 7 пациенти со MDS/MPD третирани со иматиниб 400 mg дневно. Кај 3 пациенти беше утврден целосен хематолошки одговор (CHR) и кај 1 пациент делумен хематолошки одговор (PHR). Во времето на оригиналната анализа, 3 од 4 пациенти со детектирано PDGFR генско преуредување развија хематолошки одговор (2 CHR и 1 PHR). Возраста на овие пациенти беше во опсег од 20 до 72 години.

Обсервационен регистар (студија L2401) беше спроведена за да собере долгорочни податоци за безбедноста и ефикасноста кај пациенти кои страдаат од миелопролиферативни неоплазми со PDGFR- β прераспределба и кои се лекувани со иматиниб. 23 пациенти вклучени во овој регистар примија иматиниб како средна дневна доза од 264 mg (опсег: од 100 до 400 mg) за средно време траење од 7.2 години (опсег 0,1 до 12,7 години). Како резултат на опсервационата природа на овој регистар, беа достапни хематолошки, цитогенетски и молекуларни податоци за проценка од 22, 9 и 17 од 23 вклучени пациенти, соодветно. Кога се претпоставува конзервативно дека пациентите со недостапни податоци не реагираат, CHR беше забележано кај 20/23 (87%) од пациентите, CCyR кај 9/23 (39,1%) од пациентите, и MR кај 11/23 (47,8%) од пациентите, соодветно. Кога стапката на одговор ќе се пресмета од пациентите со најмалку една валидна проценка, стапката на одговор за CHR, CCyR и MR беше 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%), соодветно.

Дополнително на тоа, уште 24 пациенти со MDS/MPD беа објавени во 13 публикации. 21 пациент беа третирани со иматиниб 400 mg дневно, додека другите 3 пациенти примаа пониски дози. Кај 11 пациенти беше забележано PDGFR генско преуредување, кај 9 од нив беше постигнато CHR и кај 1 PHR. Возраста на овие пациенти беше во опсег од 2 до 79 години. Во ревидираните информации од една скорешна публикација со 6 од овие 11 пациенти покажа дека сите останаа во цитогенетска ремисија (во опсег од 32-38 месеци). Во истата публикација беа објавени податоци од долго-трајното следење на 12 пациенти со MDS/MPD со PDGFR генско преуредување (5 пациенти од студијата B2225). Овие пациенти примаа иматиниб во просек од 47 месеци (во опсег од 24 дена – 60 месеци). Кај 6 од овие пациенти сега следењето надминува 4 години. Кај 11 пациенти беше постигнат брз CHR; кај 10 целосно решавање на цитогенетските абнормалности и намалување или исчезнување на фузираните транскрипти како што беше измерено со RT-PCR. Хемато-лошките и цитогенетските одговори беа задржани просечно 49 месеци (во опсег од 19-60) и 47 месеци (во опсег од 16 - 59), соодветно. Вкупното преживување е 65 месеци по дијагнозата (во опсег од 25 - 234). Администрацијата на иматиниб кај пациенти без генетска транслокација вообичаено не води до подобрување.

Нема контролирани испитувања кај педијатриски пациенти со MDS/MPD. Во 4 публикации беа објавени 5 пациенти со MDS/MPD асоцирано со PDGFR прераспределба на гени. Возраста на овие пациенти беше во опсег од 3 месеци до 4 години и иматиниб беше даван во доза од 50 mg дневно или во дозен опсег од 92,5 до 340 mg/m² дневно. Сите пациенти постигнаа целосен хематолошки одговор, цитогенетски одговор и/или клинички одговор.

Клинички студии кај HES/CEL

Една отворена, мултицентрична, фаза II клиничка студија (студија B2225) беше спроведена заради испитување на иматиниб кај различни популации на пациенти со живото-загрозувачки заболувања асоцирани со Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При оваа студија, 14 пациенти со HES/CEL беа третирани со 100 mg до 4.000 mg иматиниб дневно. Дополнителни 162 пациенти со HES/CEL објавени во 35 прикази на случаи примаа иматиниб во дози од 75 mg до 800 mg дневно. Од вкупната популација од 176 пациенти кај 117 беа проценети цитогенетски абнормалности. Кај 61 од овие 117 пациенти беше пронајдена FIP1L1-PDGFR α фузиска киназа. Во други 3 објавени извештаи, беше утврдено дека дополнителни 4 пациенти со HES се FIP1L1-PDGFR α -позитивни. Кај сите 65 FIP1L1-PDGFR α фузиска киназа позитивни

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

пациенти беше постигнат целосен хематолошки одговор кој се одржа со месеци (во опсег од 1+ до 44+ месеци прекинат во периодот на извештајот). Како што е објавено во една скорешна публикација, 21 од овие 65 пациенти исто така постигнаа целосна молекуларна ремисија со просечно следење од 28 месеци (во опсег од 13 - 67 месеци). Возраста на овие пациенти беше од 25 до 72 години. Дополнително на тоа, испитувачите кај одредени случаи забележаа подобрувања во симптоматологијата и на другите абнормалности во дисфункцијата на органите. Беа забележани подобрувања на кардијалното, нервното, кожното/поткожното ткиво, респираторниот/торакалниот/медијастиналниот систем, мускулно-скелетното/сврзното ткиво, васкуларниот и гастроинтестиналниот систем на органи.

Не постојат контролирани испитувања кај педијатриски пациенти со HES/CEL. Во 3 публикации беа објавени 3 пациенти со HES и CEL асоцирани со PDGFR генско преуредување. Возраста на овие пациенти беше од 2 до 16 години и иматиниб беше даван во доза од 300 mg/m² дневно или дневни дози во опсег од 200 до 400 mg. Кај сите пациенти беше постигнат целосен хематолошки одговор, целосен цитогенетски одговор и/или целосен молекуларен одговор.

Клинички студии кај неоперабилен и/или метастатски GIST

Една фаза II, отворена, рандомизирана, неконтролирана мултинационална студија беше спроведена кај пациенти со неоперабилни или метастатски малигни гастроинтестинални стромални тумори (GIST). При оваа студија, беа вклучени 147 пациенти кои беа рандомизирани да примаат или 400 mg или 600 mg перорално еднаш дневно во период од 36 месеци. Овие пациенти беа на возраст од 18 до 83 години и имаа патолошка дијагноза на Kit-позитивен малиген GIST кој беше неоперабилен и/или метастатски. Рутински беше изведувана имуно-хистохемија со Kit антители (A-4502, поликлонален антисерум од зајак, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) според анализата од авидин-биотин-пероксидаза комплексниот метод за откривање на антигени.

Примарниот доказ за ефикасност беше базиран на објективните стапки на одговор. Беа потребно туморите да бидат мерливи на барем едно место од болеста и одговорот да е карактеризиран врз основа на Southwestern Oncology Group (SWOG) критериумите. Резултатите се обезбедени во Табела 6.

Табела 6: Најдобар одговор на туморот при студијата STIB2222 (GIST)

Најдобар одговор	Сите дози (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Целосен одговор	1(0,7)
Делумен одговор	98 (66,7)
Стабилна болест	23 (15,6)
Прогресивна болест	18 (12,2)
Непроценливо	5 (3,4)
Непознато	2 (1,4)



Немаше разлики во стапките на одговор помеѓу двете дозирни групи. Кај значаен број на пациенти кои имаа стабилна болест во периодот помеѓу анализата беше постигнат делумен

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

одговор со долготрајна терапија (просечно следење од 31 месец). Просечното време до одговор беше 13 недели (95% C.I. 12–23). Просечното време до неуспех на терапијата кај оние кои одговорија на терапијата беше 122 недели (95% C.I 106–147), додека на вкупната испитувана популација беше 84 недели (95% C.I 71–109). Не беше достигнато просечното вкупно преживување. Kaplan-Meier проценката за преживување по 36 месечно следење е 68%.

Во две клинички студии (студија B2222 и мешана студија S0033), дневната доза на иматиниб беше покачена на 800 mg кај пациентите со прогресија при пониските дневни дози од 400 mg или 600 mg. Дневната доза беше покачена на 800 mg кај вкупно 103 пациенти; 6 пациенти постигнаа делумен одговор, а кај 21 пациент беше постигната стабилизација на болеста по покачувањето на дозата за вкупен клинички бенефит од 26%. Од достапните безбедносни податоци, покачувањето на дозата до 800 mg дневно кај пациентите со прогресија при пониски дози од 400 mg или 600 mg дневно се чини дека не влијае врз безбедносниот профил на иматиниб.

Клиничка студија при адјувантен GIST

При адјувантниот режим, иматиниб беше испитуван во една мултицентрична, двојно слепа, долготрајна, плацебо контролирана фаза III студија (Z9001) во која беа вклучени 773 пациенти на возраст од 18 до 91 година. Беа вклучени пациентите кои имаа хистолошка дијагноза за примарен GIST со Kit протеин по пат на имунохемија и големина на туморот со максимална димензија од ≥ 3 cm, со целосна резекција на примарниот GIST во периодот од 14-70 дена пред регистрацијата. По резекцијата на примарниот GIST, пациентите беа рандомизирани на една од двете групи: иматиниб од 400 mg/дневно или соодветно плацебо една година.

Примарната мерна точка на студијата беше преживување без рекурентност (RFS), дефинирано како времето од датумот на рандомизација до датумот на рекурентност или смрт од било која причина.

Иматиниб сигнификантно го продолжи RFS при што кај 75% од пациентите немаше рекурентност на 38 месеци во групата со иматиниб наспроти 20 месеци во плацебо групата (95% CIs, [30 - непроценливо]; [14 - непроценливо], соодветно); (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0.0001$). По една година, вкупниот RFS беше сигнификантно подобар во групата на иматиниб (97,7%) наспроти плацебо (82,3%), ($p < 0,0001$). На тој начин, ризикот за рекурентност беше намален за приближно 89% во споредба со плацебо (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Ризикот за рекурентност кај пациентите по операција на нивниот примарен GIST беше ретроспективно анализиран врз основа на следните прогностички фактори: големина на туморот, митотичен индекс, локација на туморот. Податоците за митотичен индекс беа достапни за 556 од 713 пациенти со намера за третман (intention-to-treat (ITT)). Резултатите од анализите на подгрупите во согласност со United States National Institutes of Health (NIH) и Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) класификациите на ризик се наведени во Табела 7. Не беше забележан бенефит кај групите со низок или многу низок ризик. Не беше забележан бенефит врз вкупното преживување.

Табела 7: Збир од RFS анализи од Z9001 студијата по NIH и AFIP класификациите за ризик

Ризик крите риуми	Ниво на ризик	% на пациен ти	Број на настани / Број на пациенти	Тотал hazard ratio (95%CI)*	RFS стапки (%)	
					12 месеци	24 месеци
					иматиниб vs.	иматиниб

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

			плацебо		плацебо	vs. плацебо
НИН	Ниско	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Средно	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Високо	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Многу ниско	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Ниско	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Умерено	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Високо	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Целосен период на следење; NE – Непроценливо

Друга мултицентрична, отворена фаза III студија (SSG XVIII/AIO) ја споредуваше терапијата со иматиниб 400 mg/дневно со времетраење од 12 месеци наспроти 36 месечната терапија кај пациенти по хируршка резекција на GIST и едно од следните критериуми: дијаметар на туморот > 5 cm и митотичен број > 5/50 видно поле (high power fields - HPF), дијаметар на туморот > 10 cm и било кој митотичен број или пак тумор со било која големина со митотичен број > 10/50 HPF или тумори кои руптурирале во перитонеалната празнина. Во студијата беа вклучени и рандомизирани вкупно 397 согласни пациенти (199 пациенти во групата од 12 месеци и 198 пациенти во групата од 36 месеци) со просечна возраст од 61 година (во опсег од 22 до 84 години). Просечното време на следење беше 54 месеци (од датумот на рандомизација до датумот на прекин) со вкупно 83 месеци помеѓу првиот рандомизиран пациент и датумот на прекин.

Примарна мерна точка во студијата беше преживување без рекурентност (RFS), дефинирана како времето од датумот на рандомизација до датумот на рекурентност или смрт од било која причина.

Терапијата со иматиниб од 36 месеци сигнификантно го продолжи RFS во споредба со онаа од 12 месеци (со вкупен Hazard Ratio (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Табела 8, Слика 1).

Исто така, терапијата со иматиниб од 36 месеци сигнификантно го продолжи вкупното време на преживување (OS) во споредба со терапијата со иматиниб од 12 месеци (HR = 0.45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Табела 8, Слика 2).

Подолгото траење на терапијата (> 36 месеци) може да го одложи почетокот на натамошни рекуренци, но сепак влијанието на овој наод врз вкупното преживување не е познат.

Вкупниот број на смртни случаи беше 25 во групата која беше на терапија 12 месеци и 12 смртни случаи во групата која беше на терапија 36 месеци.

Терапијата со иматиниб во период од 36 месеци беше супериорна во однос на терапијата од 12 месеци при ITT анализата, вклучувајќи ја целата испитувана популација. Во планираната анализа на подгрупата по тип на мутација, HR за RFS за терапија од 36 месеци кај пациенти со мутации на ексон 11 беше 0.35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Не може да се извлечат заклучоци за



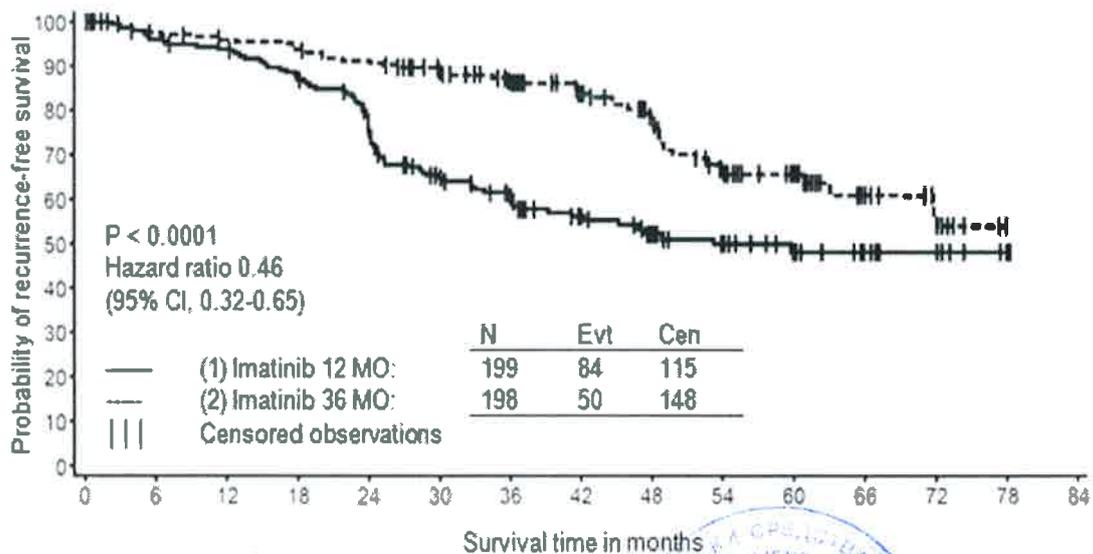
1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

другите помалку чести мутациски подгрупи поради нискиот број на забележани настани.

Табела 8: 12-месечен и 36-месечен третман со иматиниб (SSGXVIII/AIO Студија)

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

Фигура 1: Карпан-Мејер проценки за примарната мерна точка преживување без рекуренца (ITT популација)

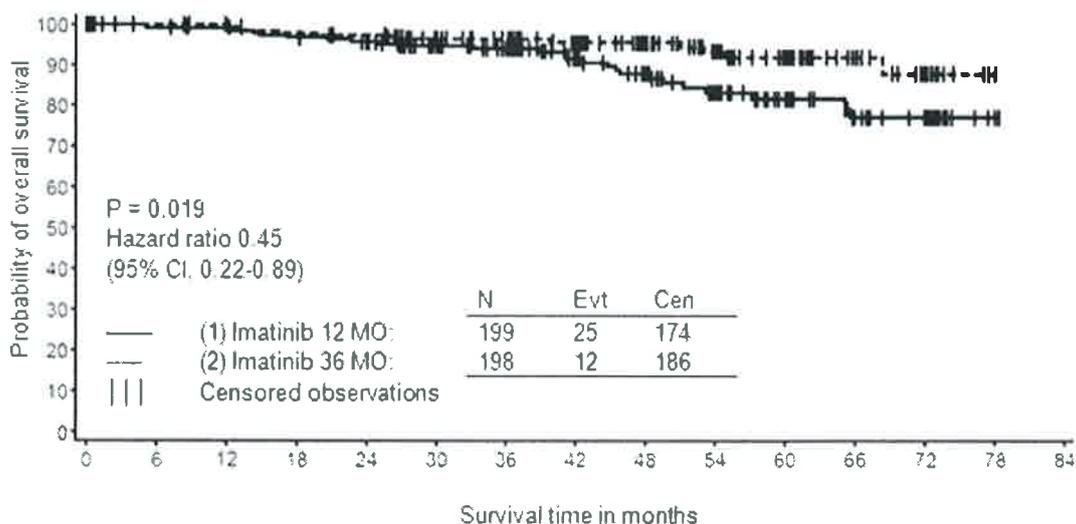


At-risk : Events

(1)	199:0	182:8	177:1	163:2	137:4	105:6	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:1	173:1	152:2	133:2	102:2	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

Фигура 2: Карпан-Мејер проценки за вкупно преживување (ITT популација)

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia



At-risk : Events

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

Нема контролирани испитувања кај педијатриски пациенти со c-Kit позитивен GIST. Седумнаесет (17) пациенти со GIST (со или без Kit и PDGFR мутации) беа објавени во 7 публикации. Возраста на овие пациенти беше од 8 до 18 години и иматиниб беше даван и како адјувантна терапија и кај пациенти со метастази во дози од 300 до 800 mg дневно. Кај најголемиот дел од педијатриските пациенти третирали заради GIST недостасуваа податоци кои ги потврдуваат c-kit или PDGFR мутациите кои може да доведат до мешани клинички исходи.

Клинички студии кај DFSP

Едно фаза II, отворено, мултицентрично клиничко испитување (студија B2225) беше спроведено кај 12 пациенти со DFSP третирали со 800 mg иматиниб дневно. Возраста на пациентите со DFSP беше во опсег од 23 до 75 години; DFSP беше метастатски, локално рекурентен по иницијалното хируршко отстранување и не одговара на натамошна хируршко отстранување во периодот на влез во студијата. Примарниот доказ за ефикасност беше базиран на објективните стапки на одговор. Од 12 вклучени пациенти, 9 одговорија и тоа 1 целосно и 8 делумно. На тројца од оние кои делумно одговорија на терапијата им беше дополнително извршена и хируршка интервенција. Просечното времетраење на терапијата во студијата B2225 беше 6.2 месеци со максимално траење од 24.3 месеци. Дополнителни 6 пациенти со DFSP третирали со иматиниб беа објавени во 5 публикувани прикази на случај, а нивната возраст се движеше во опсег од 18 месеци до 49 години. Возрасните пациенти објавени во литературата беа третирали со 400 mg (4 случаи) или со 800 mg (1 случај) иматиниб дневно. 5 пациенти одговорија на терапијата, 3 целосно и 2 делумно. Просечното времетраење на терапијата во објавената литература беше помеѓу 4 недели и повеќе од 20 месеци. Транслокација t(17:22)[(q22;q13)] или нејзиниот генски производ, беше присутна кај приближно сите пациенти кои одговорија на терапијата со иматиниб.

Нема контролирани испитувања кај педијатриски пациенти со DFSP. Пет пациенти со DFSP и PDGFR генски преуредувања беа објавени во 3 публикации. Возраста на овие пациенти беше од новороденче до 14 години и иматиниб беше даван во доза од 50 mg дневно или дози во опсег од 400 до 520 mg/m² дневно. Кај сите пациенти беше постигнат делумен и/или целосен одговор.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетика на иматиниб

Фармакокинетиката на иматиниб беше анализирана во дозен опсег од 25 до 1.000 mg. Фармакокинетскиот профил во плазмата беше анализиран на 1-виот ден или на 7-миот или 28-миот ден кога концентрациите во плазмата достигнуа рамнотежна состојба (steady state).

Апсорпција

Просечната апсолутна биорасположивост на иматиниб е 98%. Забележана е висока варијабилност помеѓу пациентите во нивото на AUC на иматиниб во плазмата по перорална доза. Кога се дава со оброк кој содржи високо ниво на масти, стапката на апсорпција на иматиниб беше минимално намалена (11% намалување на C_{max} и продолжување на t_{max} за 1,5 h) со мала редукција на вредноста на AUC (7,4%) во споредба со состојбата кога лекот се дава на гладно. Не беше испитуван ефектот врз апсорпцијата на лекот при претходна гастроинтестинална операција.

Дистрибуција

При клинички релевантни концентрации на иматиниб, врзувањето со плазма протеините беше приближно 95% врз основа на *in vitro* експериментите, претежно со албумин и алфа-ацидгликопротеин, со мало врзување за липопротеинот.

Биотрансформација

Главниот циркуирачки метаболит е N-деметирираниот пиперазински дериват кој покажува слична *in vitro* јачина со почетната супстанција. Вредноста на AUC во плазмата за овој метаболит е само 16% од AUC вредноста за иматиниб. Врзувањето со плазма протеините на N-деметирираниот метаболит е слично со она на почетната супстанција.

Иматинибот и N-деметил метаболитот заедно учествуваат со приближно 65% од циркуирачката радиоактивност ($AUC_{(0-48h)}$). Останатата циркуирачка радиоактивност се состоеше од помалку значајни метаболити.

In vitro резултатите покажаа дека CYP3A4 беше главниот хуман P450 ензим кој ја катилизира биотрансформацијата на иматиниб. Од панелот на потенцијални истовремени лекувања (ацетаминофен, ацикловир, алопуринол, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиуреа, норфлуксацин, пеницилин V), само еритромициноот (IC_{50} 50 μ M) и флуконазолот (IC_{50} 118 μ M) покажаа клинички релевантна инхибиција на метаболизмот на иматиниб.

Беше утврдено дека иматиниб *in vitro* е компетитивен инхибитор на маркер супстратите за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. K_i вредностите во човековите хепатални микросоми беа 27, 7,5 и 7,9 μ mol/l, соодветно. Максимална концентрација на иматиниб во плазмата кај пациентите е 2–4 μ mol/l, како резултат што можна е инхибиција на CYP2D6 и/или CYP3A4/5-посредуваниот метаболизам на истовремено администрираните лекови. Иматиниб немаше влијание врз биотрансформацијата на 5-флуороурацил, но го инхибира метаболизмот на пацитаксел како резултат на компетитивната инхибиција на CYP2C8 ($K_i = 34.7 \mu$ M). Оваа K_i вредност е далеку повисока од очекуваното ниво на иматиниб во плазмата, па според тоа не се очекува интеракција по истовремена администрација на 5-флуороурацил или пацитаксел со иматиниб.

Елиминација

Поради обновувањето на супстанцијата по пероралната администрација на ^{14}C -обележаната доза на иматиниб, приближно 81% од дозата беше пронајдена во период од 7 дена во фецесот (68% од дозата) и урината (13% од дозата). Непроменетиот иматиниб изнесуваше 25% од дозата (5% урина, 20% фецес), а остатокот се метаболити.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Фармакокинетика во плазмата

По перорална администрација кај здрави волонтери, $t_{1/2}$ беше приближно 18 h што укажува на тоа дека еднаш дневното дозирање е соодветно. Зголемувањето на просечната AUC вредност со зголемување на дозата беше линеарно и пропорционално со дозата во опсег од 25–1.000 mg иматиниб по перорална администрација. Немаше промени во кинетиката на иматиниб при повторено дозирање и акумулацијата беше 1,5–2,5 пати при рамнотежна (steady state) состојба кога се дозира еднаш дневно.

Фармакокинетика кај GIST пациенти

Кај пациентите со GIST, рамнотежното (steady-state) изложување беше 1,5 пати повисоко од она забележано кај пациентите со CML за истата доза (400 mg дневно). Врз основа на прелиминарните популациски фармакокинетски анализи кај пациенти со GIST, имаше три варијабилни (албумин, број на бели крвни клетки (WBC) и билирубин) за кои беше утврдено дека имаат статистички сигнификантна врска со фармакокинетиката на иматиниб. Намалените вредности на албумин предизвикаа намален клиренс (CL/f), а повисоките нивоа на WBC доведоа до редуција на CL/f. Сепак, овие поврзаности не се доволно нагласени за да има потреба од прилагодување на дозирањето. Кај оваа група на пациенти, присуството на хепатални метастази може да доведе до хепатална инсуфициенција и намален метаболизам.

Популациска фармакокинетика

Врз основа на популациските фармакокинетски анализи кај пациенти со CML, беше утврдено мало влијание на возраста врз волуменот на дистрибуција (12% зголемување кај пациентите > 65 години). Оваа промена не е доволна за да биде клинички сигнификантна. Ефектот на телесната тежина врз клиренсот на иматиниб е таков што за пациент кој тежи 50 kg просечниот клиренс се очекува да биде 8.5 l/h, додека за пациент кој тежи 100 kg клиренсот ќе се покачи на 11,8 l/h. Овие промени не се сметаат за доволно големи за да има потреба од прилагодување на дозирањето врз основа на kg телесна тежина. Полот не влијае врз кинетиката на иматиниб.

Фармакокинетика кај деца

Како и кај возрасните пациенти, иматиниб брзо се апсорбира по перорална администрација кај педијатриски пациенти и при фаза I и при фаза II студиите. При дозирањето кај деца од 260 и 340 mg/m²/дневно беше постигнато исто изложување, соодветно како и при дозите од 400 mg и 600 mg кај возрасните пациенти. Споредбата на AUC(0-24) на 8-миот и 1-виот ден при доза од 340 mg/m²/дневно покажа 1,7-кратна акумулација на лекот по повеќекратно еднаш дневно дозирање.

Врз основа на анализата за фармакокинетика на групирани популации кај педијатриски пациенти со хематолошки нарушувања (CML, Ph+ALL, или други хематолошки нарушувања кои се третирани со иматиниб), клиренсот на иматиниб се зголемува со зголемување на телесната површина (BSA). По корекција на BSA ефектот, други демографски податоци како што се возраст, телесна тежина и индекс на телесна маса немаа клинички сигнификантно дејство на експозицијата со иматиниб. Анализата потврди дека експозицијата со иматиниб кај педијатриски пациенти кои примаа 260 mg/m² еднаш дневно (не повеќе од 400 mg еднаш дневно) или 340 mg/m² еднаш дневно (не повеќе од 600 mg еднаш дневно) беше слична како онаа кај возрасни пациенти кои примаа иматиниб од 400 mg или 600 mg еднаш дневно.

Нарушување на функцијата на органите

Иматиниб и неговите метаболити не се излачуваат значајно преку бубрезите. Пациентите со благи и умерени нарушувања на реналната функција се чини дека имаат повисока изложеност во плазмата отколку пациентите со нормална ренална функција. Зголемувањето е околу 1,5 до 2 пати, што одговара на 1,5-кратно зголемување на плазма AGR, за кој иматиниб силно се врзува. Клиренсот на слободен лек на иматиниб е веројатно сличен помеѓу пациентите со ренални нарушувања и оние со нормална ренална функција бидејќи реналната екскреција претставува

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

само мал пат на елиминација на иматиниб (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Иако резултатите од фармакокинетската анализа покажаа дека постои значајна варијација помеѓу субјекти, просечната изложеност на иматиниб не се зголеми кај пациентите со различни степени на хепатална дисфункција во споредба со оние со нормална хепатална функција (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.8).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничкиот безбедносен профил на иматиниб беше испитуван кај стаорци, кучиња, мајмуни и зајаци.

Студиите за испитување на токсичност при повеќекратно дозирање покажаа слаби до умерени хематолошки промени кај стаорците, кучињата и мајмуните проследени со промени во коскената срцевина кај стаорците и кучињата.

Хепарот беше целен орган кај стаорците и кучињата. Кај двата вида беа забележани слаби до умерени зголемувања на трансминазите и мали намалувања на нивоата на холестерол, триглицериди, вкупниот број на протеини и албумин. Не беа забележани хистопатолошки промени на хепарот кај стаорците. Тешка хепатална токсичност беше забележана кај кучињата третирани 2 недели, при што беа забележани покачени хепатални ензими, хепатоцелуларна некроза, некроза на жолчниот канал и хиперплазија на жолчниот канал.

Ренална токсичност беше забележана кај мајмуни третирани 2 недели при што беше забележана фокална минерализација и дилатација на реналните тубули и тубуларна нефроза. Кај неколку од овие животни беше забележано зголемување на уреа нитроген во крвта (BUN) и на креатинин. При 13-неделната студија кај стаорци, хиперплазија на променливиот епител во реналната папила и во мочниот меур беше забележана при дози ≥ 6 mg/kg, без промени во серумските или уринарните параметри. Зголемена стапка на опортунистички инфекции беше забележана при хронична терапија со иматиниб.

При една 39-неделна студија со мајмуни, не беше утврден NOAEL (no observed adverse effect level) при најниската доза од 15 mg/kg, приближно една третина од максималната доза кај луѓето од 800 mg врз основа на телесната површина. Терапијата резултираше со влошување на нормално супримираните маларични инфекции кај овие животни.

Не беше утврдено дека иматиниб е генотоксичен при *in vitro* испитувањата на бактериска клетка (Ames тест), *in vitro* клеточното испитување кај цицачите (лимфом кај глвци) и *in vivo* микронуклеус тест кај стаорци. Позитивни генотоксични ефекти беа добиени за иматиниб при *in vitro* клеточните испитувања кај цицачите (овариум на кинески хрчак) за кластогеност (хромозомска аберација) во присуство на метаболна активација. Два меѓупродукти од производниот процес, кои се присутни и во крајниот продукт, се позитивни за мутагеност во Ames тестот. Еден од овие меѓупродукти беше позитивен и во испитувањето на лимфом кај глвците.

При една студија за плодност, кај машките стаорци дозирани 70 дена пред парење, со доза од 60 mg/kg беше намалена тестикуларната и епидидималната тежина и беше намален процентот на подвижни сперматозоиди, што е приближно еднакво на максималната клиничка доза од 800 mg/дневно врз основа на телесната површина. Ова не беше забележано при дози ≤ 20 mg/kg. Исто така, беше забележано и слабо до умерено намалување на спарматогенезата кај кучињата при перорални дози ≥ 30 mg/kg. Кога женките стаорци беа дозирани 14 дена пред парење и се до 6-тиот гестациски ден, немаше ефект врз парењето или врз бројот на гравидни женки. При доза од 60 mg/kg, женките стаорци имаа сигнификантен пост-имплантациски

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

фетален губиток и намален број на живи фетуси. Ова не беше забележано при дози ≤ 20 mg/kg.

При една перорална студија за преднатален и постнатален развој кај стаорци, беше забележан црвен вагинален исцедок во групата третирана со 45 mg/kg/дневно или на 14-тиот или на 15-тиот ден од гестацијата. При истата доза, беше зголемен бројот на мртвородени младенчиња како и бројот на оние кои умреа постпартално од 0 до 4-тиот ден. Кај F₁ потомството, при истата доза, просечните телесни тежини беа намалени од раѓањето до смртта и беше слабо намален бројот на младенчиња кои го достигнаа критериумот за одвојување на препуциумот. F₁ плодноста не беше засегната, но беше забележан зголемен број на ресорпции и намален број на фетуси кои можат да преживеат при доза од 45 mg/kg/дневно. Нивото без забележан ефект (no observed effect level (NOEL)) и за мајките животни и за F₁ потомството беше 15 mg/kg/дневно (една четвртина од максималната доза кај луѓето од 800 mg).

Иматиниб имаше тератогено дејство кај стаорците кога беше администриран за време на органогенезата при дози ≥ 100 mg/kg, приближно еднакви со максималната клиничка доза од 800 mg/дневно, врз основа на телесната површина. Тератогените ефекти вклучуваа ексенцефалија или енцефалоцел, неприсутни/намалени фронтални и неприсутни париетални коски. Овие ефекти не беа забележани при дози ≤ 30 mg/kg.

Не беа идентификувани нови целни органи во една студија за токсикологија при развој кај млади стаорци (од 10 до 70 дена постпартум) во однос на познатите целни органи кај возрасни стаорци. Во студијата за јуvenilна токсичност, ефектите врз растот, одложувањето на вагиналното отварање и одвојување на препуциумот беа забележани приближно 0,3 до 2 пати повеќе од просечна педијатриска изложеност со највисоката препорачана доза од 340 mg/m². Покрај тоа, смртноста била забележана кај јуvenilни животни (приближно во фазата на одбивање) при приближно 2 пати поголема од просечната педијатриска изложеност при највисока препорачана доза од 340 mg/m².

При двегодишната студија за испитување на канцерогеност кај стаорци, администрацијата на иматиниб при дози од 15, 30 и 60 mg/kg/дневно резултираше со статистички сигнификантно намалување на долготрајноста на животот кај мажјаците при 60 mg/kg/дневно и женките при ≥ 30 mg/kg/дневно. Хистопатолошкиот преглед на умерените животни укажа на кардиомиопатија (кај двата пола), хронична прогресивна нефропатија (женки) и папилом на жлездата на препуциумот како главни причини за смрт или причини за жртвување на животните. Целни органи за неопластични промени беа бубрезите, мочниот меур, мочниот канал, жлездите на препуциумот и клиторисот, тенкото црево, паратиroidните жлезди, адреналните жлезди и делот од желудникот кој не содржи жлезди.

Папилом/карцином на жлездите на препуциумот и клиторисот беа забележани при дозирање од 30 mg/kg/дневно и повеќе што одговара на околу 0,5 или 0,3 пати повеќе од дневното изложување кај луѓето (врз основа на AUC) при 400 mg/дневно или 800 mg/дневно, соодветно, како и 0,4 пати повеќе од дневната изложеност кај децата (врз основа на AUC) при 340 mg/m²/дневно. Нивото без забележан ефект (no observed effect level (NOEL)) беше 15 mg/kg/дневно. Ренален аденом/ карцином, папилом на мочниот меур и уретрата, аденокарциноми на тенкото црево, аденоми на паратиroidната жлезда, бенигни и малигни медуларни тумори на адреналните жлезди и папиломи/карциноми на делот од желудникот кој не содржи жлезди беа забележани при 60 mg/kg/дневно, што одговара на околу 1,7 или 1 пат повеќе од дневното изложување кај луѓето (врз основа на AUC) при 400 mg/дневно или 800 mg/дневно, соодветно, како и 1.2 пати повеќе од дневната изложеност кај децата (врз основа на AUC) при 340 mg/m²/дневно. Нивото без забележан ефект (NOEL) беше 30 mg/kg/дневно.

Механизмот и релевантноста на овие наоди од студијата за канцерогеност кај стаорци се уште не се разјаснети за луѓето.

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Не-неопластичните лезии кои не беа идентификувани во претходните предклинички студии беа кардиоваскуларниот систем, панкреасот, ендокрините органи и забите. Најзначајните промени вклучуваа кардијална хипертрофија и дилатација, што води до појава на знаци на кардијална инсуфициенција кај некои животни.

Активната супстанција иматиниб покажува ризик за животната средина за седиментните организми.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на еципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
хидроксипропилцелулоза
микрокристална целулоза (E460)
кросповидон (тип А)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

поливинилалкохол
титаниум диоксид (E171)
макрогол 3000
талк
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Нема потреба од посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Филм-обложени таблети 100 mg:

Блистер (PVC/PVDC//Alu фолија или PVC/PE/PVDC//Alu фолија): 60 филм-обложени таблети, во картонска кутија.

Филм-обложени таблети 400 mg:

Блистер (PVC/PVDC//Alu фолија или PVC/PE/PVDC//Alu фолија): 30 филм-обложени таблети, во картонска кутија.



1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ и материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 60x100 mg: 11-3566/2

Филм-обложени таблети 30x400 mg: 11-3585/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 12.09.2013/19.03.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2022 година

