

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки

Тъмножълти до кафеникаво-оранжеви кръгли филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката е с вдлъбнато релефно означение "T" и "1" от всяка страна на делителната черта. Диаметърът на филмираната таблетка е приблизително 9 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки

Тъмножълти до кафеникаво-оранжеви кръгли филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката е с вдлъбнато релефно означение "T" и "4" от всяка страна на делителната черта. Дължината на филмираната таблетка е приблизително 20 mm, а ширината приблизително 10 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Teva B.V. е показан за лечение на

- Педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костномозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- Педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- Възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в бластна криза.
- Възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- Възрастни с рецидив или рефрактерна Ph+ ОЛЛ като монотерапия.
- Възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани с генни изменения на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).
- Възрастни пациенти с напреднал хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни изменения на FIP1L1-PDGFR α .

Ефектът на иматиниб върху резултата от костномозъчната трансплантация не е установен.

Иматиниб Teva B.V. е показан за

- лечение на възрастни пациенти с Kit (CD 117) позитивни неоперабилни и/или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).
- адювантното лечение на възрастни пациенти, които са изложени на значителен риск от рецидив след резекция на Kit (CD117)-позитивен ГИСТ. Пациенти, които имат нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да получават адювантна терапия.
- лечението на възрастни пациенти с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.

При възрастни и педиатрични пациенти ефективността на иматиниб се основава на степента на общ хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемост без прогресия на ХМЛ, на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор при Ph+ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на повлияване на хематологичния отговор при ХЕС/ХЕЛ и обективната степен на повлияване при възрастни с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ и ДФСР и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни изменения на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

За дози от 400 mg и повече (вж. препоръките за дозиране по-долу) е налична филмирана таблетка от 400 mg.

За дози, различни от 400 mg и 800 mg (вж. препоръките за дозиране по-долу), е налична филмирана таблетка от 100 mg.

Предписаната доза трябва да се приема перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от дразнене на гастроинтестиналния тракт. Дози от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

За пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, таблетката може да се разтвори в чаша негазирана вода, или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се постави в подходящ обем напитка (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се разбърка с лъжица. Суспензията трябва да се приеме непосредствено след пълното разпадане на таблетката/таблетките.

Дозировка при възрастни пациенти с ХМЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е 600 mg дневно за възрастни пациенти в бластна криза. Бластната криза се дефинира при бласти $\geq 30\%$ в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно ангажиране, различно от хепатоспленомегалия.

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

Повишаване на дозите от 400 mg на 600 mg или 800 mg при пациенти със заболяване в хронична фаза, или от 600 mg до максимум 800 mg (прилагани като 400 mg два пъти дневно)

при пациенти във фаза на акцелерация или бластна криза може да се обсъжда при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех да се постигне задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца лечение; неуспех да се постигне цитогенетичен отговор след 12 месеца лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да се проследяват внимателно след повишаване на дозата, поради възможност за повишена честота на нежеланите реакции при по-високи дози.

Дозировка при педиатрични пациенти с ХМЛ

Дозирането при деца е в зависимост от телесната повърхност (mg/m^2). Дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно се препоръчва за деца с хронична фаза на ХМЛ и напреднала ХМЛ (да не се надвишава тоталната доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или дневната доза може да се раздели на две приложения – сутрин и вечер. Препоръките за дозиране в момента се основават на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Няма опит с лечението на деца под 2-годишна възраст.

Повишаване на дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно до $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно (не трябва да надвишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след повишаване на дозата като се има предвид потенциала за повишена честота на нежелани реакции при по-високи дози.

Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е $600 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

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

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

Дозировка при Ph+ОЛЛ при педиатрични пациенти

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно при деца с Ph+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е $400 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е 100 mg/ден при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се има предвид при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценката свидетелства за незадоволителен терапевтичен отговор.

Лечението трябва да се продължи докато пациентът се повлиява от него.

Дозировка за ГИСТ

Препоръчителната доза на Иматиниб Teva B.V. за възрастни пациенти с неоперабилен и/или метастатичен злокачествен ГИСТ е 400 mg/ден.

Съществуват ограничени данни за ефекта от повишаване на дозата от 400 mg до 600 mg или 800 mg при пациенти с прогресия при по-ниска доза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението: В клинични изпитвания при пациенти с ГИСТ, лечението с иматиниб продължава до прогресия на заболяването. По време на анализа, продължителността на лечението е средно от 7 месеца (7 дни до 13 месеца). Ефектът от спиране на лечението след постигане на терапевтичен отговор не е изследвана.

Препоръчителната доза на Иматиниб Teva B.V. за адювантно лечение на възрастни пациенти с резекция на ГИСТ е 400 mg/ден. Оптимална продължителност на лечението все още не е установена. Продължителността на лечението в клиничното изпитване в подкрепа на това показание е 36 месеца (вж. точка 5.1).

Дозировка при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е 800 mg/ден.

Адаптиране на дозата в зависимост от нежеланите реакции

Нехематологични нежелани реакции

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

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

Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).
-------------------------------	---	---

МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити <50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.
Педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза (в доза 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекратете приема на иматиниб, докато ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция). 3. При рецидив на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m²
ХМЛ в бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	1. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия) 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, понижете дозата на иматиниб до 400 mg. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg. 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC ≥ 1 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 20 x 10⁹/l, след което продължете лечението с 300 mg.
Педиатрични пациенти в акцелерирана фаза на ХМЛ и бластна криза	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	1. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от

(начална доза от 340 mg/m ²)		костен мозък или биопсия) 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m². 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m². 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$, след което продължете лечението с 200 mg/m².
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Възобновете лечението с иматиниб с 600 mg. 3. В случай на повторно понижение на ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен неутрофилен брой ^a поява след поне един месец лечение		

Специални популации

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

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

Чернодробна недостатъчност: Иматиниб се метаболизира основно през черния дроб. На пациентите с леко, умерено или тежко увредена чернодробна функция трябва да се дава минималната препоръчителна доза 400 mg дневно. Дозата може да се понижи, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

Чернодробна дисфункция	Функционални чернодробни изследвания
Лека	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да е нормален или < ULN ако общия билирубин е > ULN)

Умерена	Общ билирубин: > 1,5-3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежка	Общ билирубин: > 3-10 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна референтна граница на нормата

AST = аспартат аминотрансфераза

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато иматиниб се прилага съвместно с други лекарствени продукти, съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на иматиниб с протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди, CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

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

Хепатотоксичност

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

Наблюдавани са случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза при употреба на иматиниб. Когато иматиниб се комбинира с високо-дозови химиотерапевтични схеми е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани

реакции. Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

Задържане на течности

Случаи на силно задържане на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, които приемат иматиниб. Затова силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочаквано бързото повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. В клинични проучвания има повишена честота на тези събития при хора в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда с повишено внимание.

Пациенти със сърдечно заболяване

Пациенти със сърдечно заболяване, рискови фактори за сърдечна недостатъчност или анамнеза за бъбречна недостатъчност трябва да се наблюдават внимателно, а всеки пациент с признаци или симптоми характерни за сърдечна или бъбречна недостатъчност трябва да бъде изследван и лекуван.

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

Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания с PDGFR реаранжиране на гени може да са свързани с високи нива на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациенти с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се има предвид консултация с кардиолог и профилактична употреба на системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) в продължение на една или две седмици съпътстващо с иматиниб.

Гастроинтестинален кръвоизлив

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

Освен това, по време на постмаркетинговия опит при пациенти с ХМЛ, ОЛЛ и други заболявания се съобщава за стомашна антрална съдова ектазия (GAVE), рядка причина за гастроинтестинален кръвоизлив (вж. точка 4.8). Когато е необходимо, може да се обмисли преустановяване на лечението с Иматиниб Teva B.V.

Тумор-лизис синдром

Поради възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с иматиниб (вж. точка 4.8).

Реактивация на хепатит В

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

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

Лабораторни изследвания

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

При пациенти, които получават иматиниб редовно трябва да се проследява функцията на черния дроб (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

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

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

Педиатрична популация

Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, които приемат иматиниб. Дългосрочните ефекти от продължително лечение с иматиниб върху растежа при деца не са известни. Поради тази причина при деца на лечение с иматиниб се препоръчва внимателно проследяване на растежа (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на иматиниб:

Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; противогъбични азоли като кетоконазол, итраконазол,

позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на CYP3A4 ензимите.

Активни вещества, които може да понижат плазмените концентрации на иматиниб:

Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб води до понижаване на C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са били наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са на лечение с иматиниб по време на прием на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се е понижила със 73% в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от иматиниб

Иматиниб повишава средните C_{max} и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако иматиниб се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизиращи от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

In vitro иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на C_{max} и AUC на метопролол с 23% (90%ДИ [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозата, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина като метопролол. При пациенти на лечение с метопролол трябва да се има предвид клинично наблюдение.

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

Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, ако високи дози иматиниб се прилагат съпътстващо с парацетамол.

При тироидектомирани пациенти, които получават левотироксин, плазмената експозиция на левотироксин може да бъде понижена при едновременно приложение с иматиниб (вж. точка 4.4). Поради тази причина се препоръчва повишено внимание. Все пак, понастоящем не е известен механизмът на наблюдаваното взаимодействие.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

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

Кърмене

Налице е ограничена информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити може да преминават в кърмата. Установено е, че съотношението кърма:плазма проучено при една пациентка, е било 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жени, които приемат иматиниб не трябва да кърмят.

Фертилитет

В неклинични проучвания фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е бил засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациенти на лечение с иматиниб, които се притесняват относно фертилитета си, трябва да се консултират с техния лекуващ лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се обясни, че биха могли да почувстват нежелани реакции като замаяност, замъглено виждане или сънливост по време на лечението с иматиниб. Затова трябва да се препоръча повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти в напреднали стадии на злокачествени заболявания може да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции, поради разнообразието на симптоми свързани с основното заболяване, неговата прогресия и съвместното приложение на множество лекарствени продукти.

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

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

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

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

Нежелани реакции

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<i>Нечести</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония ¹ , синусит, целулит, инфекция на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис

<i>Редки</i>	Гъбични инфекции
<i>С неизвестна честота</i>	Реактивация на хепатит В
Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
<i>Редки</i>	Синдром на туморен лизис
<i>С неизвестна честота</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
Нарушения на имунната система	
<i>С неизвестна честота</i>	Анафилактичен шок*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много често</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Често</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечесто</i>	Тромбоцитопения, лимфопения, депресия на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки</i>	Хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Често</i>	Анорексия
<i>Нечесто</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
<i>Често</i>	Безсъние
<i>Нечесто</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки</i>	Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
<i>Много често</i>	Главоболие ²
<i>Често</i>	Замаяност, парестезия, нарушения на вкуса, хипоестезия
<i>Нечесто</i>	Мигрена, сомноленост, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки</i>	Повишено вътречерепно налягане, конвулсии, неврит на зрителния нерв
<i>С неизвестна честота</i>	Церебрален оток*
Нарушения на очите	
<i>Често</i>	Оток на клепачите, повишено слзоотделяне, конюнктивални хеморагии, конюнктивит, сухи очи, замъглено виждане
<i>Нечесто</i>	Очно дразнене, болка в окото, орбитален оток, склерална хеморагия, ретинална хеморагия, блефарит, оток на макулата
<i>Редки</i>	Катаракта, глаукома, едем на папилата
<i>С неизвестна честота</i>	Витреална хеморагия*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечесто</i>	Вертиго, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
<i>Нечесто</i>	Палпитации, тахикардия, конгестивна сърдечна недостатъчност ³ , белодробен оток
<i>Редки</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, миокарден инфаркт, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения	
<i>Често</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечесто</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, феномен на Raynaud
<i>С неизвестна честота</i>	Тромбоза/емболизъм*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести</i>	Плеврален излив ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки</i>	Плевритна болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота</i>	Остра дихателна недостатъчност ^{11*} , интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка ⁶
<i>Чести</i>	Флатуленция, подуване на корема, стомашно-езофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести</i>	Стоматит, улцерации в устата, стомашно-чревна хеморагия ⁷ , еруктация, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки</i>	Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, жълтеница
<i>Редки</i>	Чернодробна недостатъчност ⁸ , чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритема, алоpecia, нощни изпотявания, реакции на фоточувствителност
<i>Нечести</i>	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимози, повишена склонност към кръвонасядане, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексофолиативен дерматит, онихокласис, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<i>Редки</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), промяна в цвета на ноктите, ангионевротичен оток, везикуларен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия ⁹ , артралгия, болка в костите ¹⁰
<i>Чести</i>	Оток на ставите
<i>Нечести</i>	Ставно и мускулно скованост
<i>Редки</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, полакиурия
<i>С неизвестна честота</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в зърната, нарастване на гърдите, оток на скротума

Редки	Хеморагично жълто тяло (<i>corpus luteum</i>)/хеморагична овариална киста
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Задържане на течности и оток, отпадналост
Чести	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, ригор
Нечести	Болка в гърдите, безпокойство
Изследвания	
Много чести	Повишение на телесното тегло
Чести	Понижение на телесното тегло
Нечести	Повишение на креатинина в кръвта, повишение на креатин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишение на алкалната фосфатаза в кръвта
Редки	Повишение на амилазата в кръвта

- * Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрен показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.
- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
 - 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
 - 3 Въз основа на пациенто-години, сърдечните събития включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
 - 4 Зачервяването е най-често при пациенти с GIST, а кръвенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС).
 - 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
 - 6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
 - 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
 9. Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
 - 10 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
 - 11 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни съпътстващи заболявания.

Отклонения в лабораторните изследвания

Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥ 750 mg (проучване фаза I). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 ($ABN < 1,0 \times 10^9/l$) и тромбоцитопении (тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, неутропения степен 4 ($ABN < 0,5 \times 10^9/l$) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой $< 10 \times 10^9/l$) се наблюдават съответно при 3,6% и $< 1\%$ от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици съответно. Поведението при тези реакции обикновено включва или редуциране на дозата, или прекратяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може

да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре-туморното кървене при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 е наблюдавана съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не е развил степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

Биохимия

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

Възрастна популация

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE01

Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за стволовоклетъчния фактор (SCF), кодиран от c-Kit прото-онкогена, дискоидин домейн рецепторите (DDR1 и DDR2), рецептора за колони-стимулиращия фактор (CSF-1R) и алфа и бета рецепторите за произхождащите от тромбоцитите растежни фактори (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб може също така да инхибира клетъчни събития, медирани от активирането на тези рецепторни кинази.

Фармакодинамични ефекти

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

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

Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и инхибира медираните от PDGF клетъчни реакции. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСР са включени структурното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или съществена продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза под формата на подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведено е голямо международно, открито, неконтролирано проучване фаза II при пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+) ХМЛ във фаза на бластна криза на болестта. Освен това, децата са лекувани в две проучвания фаза I) и едно проучване фаза II.

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

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

Основният показател за ефикасност е честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. очистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв, както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от нелекуваните преди това пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти) (Таблица 2). Честотата на отговор също е по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%, $p=0,0220$). Понастоящем приблизително изчислената оценка за средната преживяемост на предварително нелекуваните и лекуваните пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

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

Таблица 2 Отговор в проучване при възрастни пациенти с ХМЛ

	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза ($n=260$) % пациенти ($CI_{95\%}$)
Хематологичен отговор ¹	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	8%
Без данни за левкемия (БДЛ)	5%
Връщане към хронична фаза (ВХФ)	18%
Голям цитогенетичен отговор ²	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден ³) [95% CI]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	8%

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

ПХО: Проучване 0102 [(ANC) абсолютен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък (КМ) $<5\%$ и без екстрамедуларно заболяване]

БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$
ВХФ: $<15\%$ бласти в КМ и периферната кръв (ПК), $<30\%$ бласти + промиелоцити в КМ и ПК, $<20\%$ базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб.

КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

²Критерии за цитогенетичен отговор:

Голям отговор съчетава пълен (0% Ph+ метафази) и частичен (1-35%) отговор

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

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

Общо 51 пациенти в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в открито, мултицентрово, с едно терапевтично рамо изпитване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m²/ден без прекъсване без поява на дозалимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО е съпроводена с развитие на пълен цитогенетичен отговор ПЦО от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО е наблюдаван при 16% с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3 и 10 месец със средно време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ: В контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст на 55 години и повече, монотерапията с иматиниб, предизвиква значително по-висока честота на пълен хематологичен отговор, в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не отговарят или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор е свързан с по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти, отколкото при химиотерапевтичното рамо след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията и стойностите на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена на 8-ма седмица. Както се очаква, въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че пациентите с пълен молекулярен отговор и показващи минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение както на продължителността на ремисията (p=0,01), така и на преживяемостта без заболяване (p=0,02).

Резултатите, наблюдавани в популация от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 3) води до честота на пълен хематологичен отговор от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS p<0,001; OS p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 3 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб

Проучване ADE10	
Префаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-5
Проучване AAU02	
Индукционна терапия (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m ² i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m ² перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m ² i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
Проучване ADE04	
Префаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m ² i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m ² i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m ² i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m ² i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
Проучване AJP01	
Индукционна терапия	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m ² i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m ² /ден перорално

Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високодозова химиотерапия с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m ² i.v., day 1; Преднизолон 60 mg/m ² перорално, дни 1-5

Проучване AUS01

Индукционна-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m ² i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дни в месеца за 13 месеца

Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.

Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно

Педиатрични пациенти: В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в открито, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти и са лекувани с иматиниб (340 mg/m²/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на иматиниб от кохорта на кохорта; кохорта 1 го е получавала с най-ниска интензивност, а кохорта 5 с най-висока интензивност (с най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБС) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m ² /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m ² /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): CAMO ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m ² /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC > 1 500 след надир

Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2 500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): дни 29-33 MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрексат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

Проучване AIT07 е многоцентрово, открито, рандомизирано, фаза II/III проучване, което включва 128 пациенти (1 до <18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността, съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ: Монотерапията с иматиниб при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълнен) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). Средното време до прогресия в общата група от 411 пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца, а средната обща преживяемост при 401 оценявани пациенти варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст на 55 и повече години.

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

Опитът с иматиниб при това показание е много ограничен и се базира на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово клинично проучване фаза II (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациенти с МДС/МПЗ които са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациенти е наблюдаван пълнен хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациенти с PDGFR генни изменения са развили хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите варира от 20 до 72 години.

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопрлиферативни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради

обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23-мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Освен това, други 24 пациенти с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациенти са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациенти са получавали по-ниски дози. При 11 пациенти са открити PDGFR генни изменения, 9 от тях са достигнали CHR и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациенти разкриват, че всички тези пациенти са в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациенти с PDGFR генни изменения (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно за 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациенти са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни последователности. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани средно за 49 месеца (варира от 19-60) и 47 месеца (варира от 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира от 25-234). Прилагането на иматиниб без генетична транслокация като цяло не води до подобрение.

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с МДС/МПЗ. В 4 публикации се съобщава за 5 пациенти с МДС/МПЗ свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m² дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, клинично проучване фаза II (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациенти с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациенти с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи са приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациенти. При 61 от тези 117 пациенти е идентифицирана FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа. Освен това, четири HES пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR α -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациенти също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (варира от 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрение в симптоматиката и другите органични нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/соединителнотъканна/съдова и стомашно-чревна органични системи.

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

Клинични проучвания при неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ

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

Първичните данни за ефикасността се основават на обективната степен на отговор. Необходимо е туморите да са измерими в поне едно от местата на засягане, а характеристиката на отговора се основава на критериите на *Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Резултатите са представени в Таблица 5.

Таблица 5 Най-добър отговор от страна на тумора при проучване STIB2222 (ГИСТ)

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

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

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

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

Първична крайна цел на проучването е преживяемостта без рецидив, определена като време от деня на рандомизацията до деня, в който настъпва рецидив на заболяването или смърт поради някаква друга причина.

Иматиниб удължава преживяемостта без рецидив, 75% от пациентите са без рецидив за период от 38 месеца в групата на иматиниб спрямо 20 месеца в групата на плацебо (95% CI [30 – неподлежащи на оценка]; съответно [14 – неподлежащи на оценка]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). На първата година общата преживяемост без рецидив е значимо по-висока при иматиниб (97,7%) спрямо плацебо (82,3%) ($p < 0,0001$). Рискът от рецидив на заболяването е редуциран с приблизително 89% в сравнение с плацебо (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

Рискът от рецидив на заболяването при пациенти след оперативно лечение на първичен ГИСТ се оценява ретроспективно на база следните прогностични фактори: големина на тумора, митотичен индекс, локализация на тумора. Данни за митотичен индекс са налични при 556 от 713 intention-to-treat (ITT) пациенти. Резултатите от субгруповите анализи съгласно Националните здравни институти на САЩ (United States National Institutes of Health (NIH)) и класификацията на риска на Института по патология на въоръжените сили (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)) са показани в Таблица 6. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

Таблица 6 Обобщение на анализите на преживяемостта без рецидив при проучването Z9001, съгласно класификациите на риска на NIH и AFIP

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

* Пълнен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

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

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с иматиниб значимо удължава преживяемостта без рецидив спрямо 12 месечното лечение с иматиниб (с общ коефициент на риска (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Таблица 7, Фигура 1).

В допълнение, тридесет и шест (36) месечното лечение с иматиниб значимо удължава общата преживяемост (ОП) спрямо 12-месечното лечение с иматиниб (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Таблица 7, Фигура 2).

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

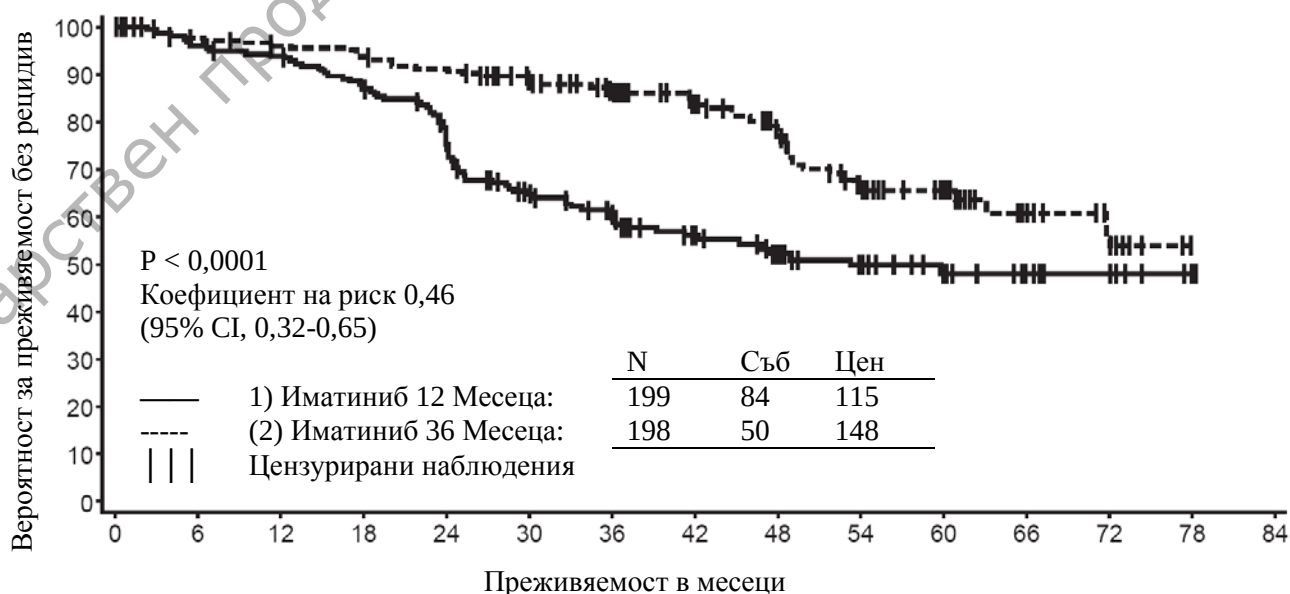
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

Таблица 7 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)

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

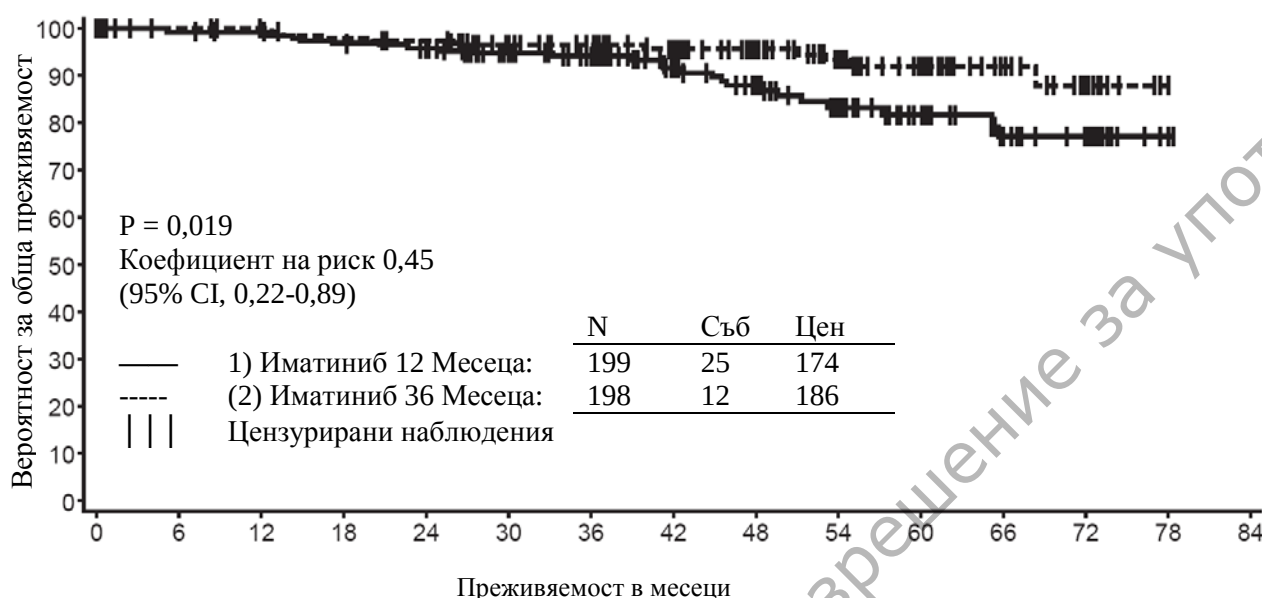
Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ИТТ популация)



Изложени на риск: Събития

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

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



Изложени на риск: Събития

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с c-Kit позитивен ГИСТ. В 7 публикации се съобщава за 17 пациенти с ГИСТ (със или без Kit и PDGFR мутации). Възрастта на тези пациенти варира от 8 до 18 години, иматиниб е прилаган както като адювантна терапия, така и при метастатични тумори в дози в интервала от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти, лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават c-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

Клинични проучвания при ДФСП

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно

или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m² дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на иматиниб

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

In vitro резултатите са показали, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуририл, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В), единствено еритромицин (IC₅₀ 50 µM) и флуконазол (IC₅₀ 118 µM) са показали инхибиращо действие върху метаболизма на иматиниб, което може да има клинично значение.

Доказано е, че иматиниб в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K_i в човешките чернодробни микрозоми са били съответно 27, 7,5 и 7,9 µmol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 µmol/l. Следователно е възможно инхибиране на метаболитизма от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболитизъм на съвместно приетото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K_i = 34,7 µM). Тази стойност на K_i е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

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

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при педиатричната популация

Както при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием в проучвания фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m²/ден са довели до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняване на AUC₍₀₋₂₄₎ на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m²/ден е показало 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

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

Нарушена органна функция

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

В едно 39-седмично проучване при маймуни е установено ниво без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

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

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

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

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

В проучване за токсичност за развитието при ювенилни плъхове (ден 10 до 70 след раждането) не са установени нови прицелни органи, като се имат предвид познатите прицелни органи при възрастни плъхове. В токсикологично проучване при млади плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m². Освен това е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m².

В 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, приложението на иматиниб в дози от 15, 30 и 60 mg/kg/ден, води до статистически значимо понижение на продължителността на живота на мъжките животни при дози от 60 mg/kg/ден и на женските при дози ≥ 30 mg/kg/ден. Хистопатологичната оценка на екзитиралите животни показва кардиомиопатия (двата пола), хронична прогресивна нефропатия (женски индивиди) и папиломи на препуциумната жлеза като главни причини за смърт или основания за летален изход на животните. Таргетни органи за неопластични промени са бъбреците, пикочния мехур, уретрата, препуциумната и клиторната жлеза, тънкото черво, парашитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m². Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 1,2 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

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

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

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол), частично хидролизиран

Макрогол

Железен оксид, жълт (E172)

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al блистери

OPA/Al/PVC//Al блистери

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки

Опаковки от 60 или 120 филмирани таблетки в блистери.

Опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 филмирана таблетка в перфорирани еднодозови блистери.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки

Опаковки от 30 или 90 филмирани таблетки в блистери.

Опаковки от 30x1 или 90x1 филмирана таблетка в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)

EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 100 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 400 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули

Непрозрачни оранжеви капсули с черен надпис 7629 върху тялото на капсулата и черен надпис TEVA на капачето. Съдържанието на капсулата е бял до светло жълт гранулиран прах.

Дължината на капсулата е от 19,1 mm до 19,7 mm, а ширината е 6,91 mm.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули

Непрозрачни оранжеви капсули с черен надпис 7630 върху тялото на капсулата и черен надпис TEVA на капачето. Съдържанието на капсулата е бял до светло жълт гранулиран прах.

Дължината на капсулата е от 23,0 mm до 23,6 mm, а ширината е 8,53 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Teva B.V. е показан за лечение на

- Педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph⁺) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- Педиатрични пациенти с Ph⁺ ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- Възрастни пациенти с Ph⁺ ХМЛ в бластна криза.
- Възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph⁺ ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- Възрастни с рецидив или рефрактерна Ph⁺ ОЛЛ като монотерапия.
- Възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани с генни изменения на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).
- Възрастни пациенти с напреднал хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни изменения на FIP1L1-PDGFR α .

Ефектът на иматиниб върху резултата от костномозъчната трансплантация не е установен.

Иматиниб Teva B.V. е показан за

- лечение на възрастни пациенти с Kit (CD 117) позитивни неоперабилни и/или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).
- адювантното лечение на възрастни пациенти, които са изложени на значителен риск от рецидив след резекция на Kit (CD117)-позитивен ГИСТ. Пациенти, които имат нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да получават адювантна терапия.
- лечението на възрастни пациенти с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.

При възрастни и педиатрични пациенти ефективността на иматиниб се основава на степента на общ хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемост без прогресия на ХМЛ, на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор при Ph+ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на повлияване на хематологичния отговор при ХЕС/ХЕЛ и обективната степен на повлияване при възрастни с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ и ДФСР и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни изменения на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

Дозировка при възрастни пациенти с ХМЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е 600 mg дневно за възрастни пациенти с бластна криза. Бластната криза се дефинира при бласти $\geq 30\%$ в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно ангажиране, различно от хепатоспленомегалия.

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

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

Дозировка при педиатрични пациенти с ХМЛ

Дозирането при деца е в зависимост от телесната повърхност (mg/m^2). Дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно се препоръчва за деца с хронична фаза на ХМЛ и напреднала ХМЛ (да не се надвишава тоталната доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или дневната доза може да се раздели на две приложения – сутрин и вечер. Препоръките за дозиране в момента се основават на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Няма опит с лечението на деца под 2-годишна възраст.

Повишаване на дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно до $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно (не трябва да надвишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след повишаване на дозата като се има предвид потенциала за повишена честота на нежелани реакции при по-високи дози.

Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е $600 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

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

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

Дозировка при Ph+ОЛЛ при педиатрични пациенти

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно при деца с Ph+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е $400 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е $100 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се има предвид при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценката свидетелства за незадоволителен терапевтичен отговор.

Лечението трябва да се продължи докато пациентът се повлиява от него.

Дозировка за ГИСТ

Препоръчителната доза на Иматиниб Teva B.V. за възрастни пациенти с неоперабилен и/или метастатичен злокачествен ГИСТ е 400 mg/ден.

Съществуват ограничени данни за ефекта от повишаване на дозата от 400 mg до 600 mg или 800 mg при пациенти с прогресия при по-ниска доза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението: В клинични изпитвания при пациенти с ГИСТ, лечението с иматиниб продължава до прогресия на заболяването. По време на анализа, продължителността на лечението е средно от 7 месеца (7 дни до 13 месеца). Ефектът от спиране на лечението след постигане на терапевтичен отговор не е изследвана.

Препоръчителната доза на Иматиниб Teva B.V. за адювантно лечение на възрастни пациенти с резекция на ГИСТ е 400 mg/ден. Оптимална продължителност на лечението все още не е установена. Продължителността на лечението в клиничното изпитване в подкрепа на това показание е 36 месеца (вж. точка 5.1).

Дозировка при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчителната доза Иматиниб Teva B.V. е 800 mg/ден.

Адаптиране на дозата в зависимост от нежеланите реакции

Нехематологични нежелани реакции

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

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

Хематологични нежелани реакции

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	3. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥75 x 10 ⁹ /l. 4. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).
МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити <50 x 10 ⁹ /l	4. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥75 x 10 ⁹ /l. 5. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).

		6. В случай на повторно понижение на ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.
Педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза (в доза 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	4. Прекратете приема на иматиниб, докато ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 5. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция). 6. При рецидив на ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m ²
ХМЛ в бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	5. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия) 6. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, понижете дозата на иматиниб до 400 mg. 7. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg. 8. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l и тромбоцити ≥ 20 x 10 ⁹ /l, след което продължете лечението с 300 mg.
Педиатрични пациенти в акцелерирана фаза на ХМЛ и бластна криза (начална доза от 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	5. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия) 6. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m ² . 7. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете

		допълнително дозата до 200 mg/m ² . 8. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$, след което продължете лечението с 200 mg/m ² .
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	4. Прекратете приема на иматиниб докато ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$. 5. Възобновете лечението с иматиниб с 600 mg. 6. В случай на повторно понижение на ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен неутрофилен брой ^a поява след поне един месец лечение		

Специални популации

Педиатрично приложение: Липсва опит при деца с ХМЛ под 2-годишна възраст и с Ph+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Опитът при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ е много ограничен.

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

Чернодробна недостатъчност: Иматиниб се метаболизира основно през черния дроб. На пациентите с леко, умерено или тежко увредена чернодробна функция трябва да се дава минималната препоръчителна доза 400 mg дневно. Дозата може да се понижи, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

Чернодробна дисфункция	Функционални чернодробни изследвания
Лека	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да е нормален или < ULN ако общия билирубин е > ULN)
Умерена	Общ билирубин: > 1,5-3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежка	Общ билирубин: > 3-10 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна референтна граница на нормата

AST = аспартат аминотрансфераза

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

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

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато иматиниб се прилага съвместно с други лекарствени продукти, съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на иматиниб с протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди, CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

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

Хепатотоксичност

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

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

Задържане на течности

Случаи на силно задържане на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 2,5% от пациентите с ново

диагностицирана ХМЛ, които приемат иматиниб. Затова силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочаквано бързото повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. В клинични проучвания има повишена честота на тези събития при хора в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда с повишено внимание.

Пациенти със сърдечно заболяване

Пациенти със сърдечно заболяване, рискови фактори за сърдечна недостатъчност или анамнеза за бъбречна недостатъчност трябва да се наблюдават внимателно, а всеки пациент с признаци или симптоми характерни за сърдечна или бъбречна недостатъчност трябва да бъде изследван и лекуван.

При пациенти с хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окулна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързвани с ХЕС клетъчна дегранулация при започване на лечение с иматиниб. Докладваното състояние е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечно-съдови нежелани реакции се докладват не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания с PDGFR реаранжиране на гени може да са свързани с високи нива на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациенти с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се има предвид консултация с кардиолог и профилактична употреба на системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) в продължение на една или две седмици съпътстващо с иматиниб.

Гастроинтестинален кръвоизлив

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

Освен това, по време на постмаркетинговия опит при пациенти с ХМЛ, ОЛЛ и други заболявания се съобщава за стомашна антрална съдова ектазия (GAVE), рядка причина за гастроинтестинален кръвоизлив (вж. точка 4.8). Когато е необходимо, може да се обмисли преустановяване на лечението с Иматиниб Teva B.V.

Тумор-лизис синдром

Поради възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с иматиниб (вж. точка 4.8).

Реактивация на хепатит В

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

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

Лабораторни изследвания

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

При пациенти, които получават иматииниб редовно трябва да се проследява функцията на черния дроб (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

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

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

Педиатрична популация

Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, които приемат иматииниб. Дългосрочните ефекти от продължително лечение с иматииниб върху растежа при деца не са известни. Поради тази причина при деца на лечение с иматииниб се препоръчва внимателно проследяване на растежа (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които може да повишат плазмените концентрации на иматииниб:

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

Активни вещества, които може да понижат плазмените концентрации на иматииниб:

Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или растението *Hypericum*

perforatum, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб води до понижаване на C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са били наблюдавани при пациенти с малигнен глиом, които са на лечение с иматиниб по време на прием на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се е понижила със 73% в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации може да се променят от иматиниб

Иматиниб повишава средните C_{max} и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако иматиниб се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизиращи от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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

In vitro иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медириания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на C_{max} и AUC на метопролол с 23% (90%ДИ [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозата, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти на лечение с метопролол трябва да се има предвид клинично наблюдение.

In vitro иматиниб инхибира O-глюкуронидирането на парацетамол със стойност на K_i от 58,5 micromol/l. *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1 000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози иматиниб се прилагат съпътстващо с парацетамол.

При тироидектомирани пациенти, които получават левотироксин, плазмената експозиция на левотироксин може да бъде понижена при едновременно приложение с иматиниб (вж. точка 4.4). Поради тази причина се препоръчва повишено внимание. Все пак понастоящем не е известен механизмът на наблюдаваното взаимодействие.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

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

Кърмене

Налице е ограничена информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити може да преминават в кърмата. Установено е, че съотношението кърма:плазма проучено при една пациентка е било 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жени, които приемат иматиниб не трябва да кърмят.

Фертилитет

В неклинични проучвания фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е бил засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациенти на лечение с иматиниб, които се притесняват относно фертилитета си, трябва да се консултират с техния лекуващ лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се обясни, че биха могли да почувстват нежелани реакции като замаяност, замъглено виждане или сънливост по време на лечението с иматиниб. Затова трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти в напреднали стадии на злокачествени заболявания може да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции, поради разнообразието на симптоми свързани с основното заболяване, неговата прогресия и съвместното приложение на множество лекарствени продукти.

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

Нежеланите реакции при всички показания са сходни с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или

метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене може да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$), свързани с лекарството нежелани реакции и в двата случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, мигалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки или чрез понижаване на дозата на иматиниб.

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

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

Нежелани реакции

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции

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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Много често</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Често</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечесто</i>	Тромбоцитопения, лимфопения, депресия на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки</i>	Хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Често</i>	Анорексия
<i>Нечесто</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
<i>Често</i>	Безсъние
<i>Нечесто</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки</i>	Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
<i>Много често</i>	Главоболие ²
<i>Често</i>	Замаяност, парестезия, нарушения на вкуса, хипоестезия
<i>Нечесто</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки</i>	Повишено вътречерепно налягане, конвулсии, неврит на зрителния нерв
<i>С неизвестна честота</i>	Церебрален оток*
Нарушения на очите	
<i>Често</i>	Оток на клепачите, повишено слзоотделяне, конюнктивални хеморагии, конюнктивит, сухи очи, замъглено виждане
<i>Нечесто</i>	Очно дразнене, болка в окото, орбитален оток, склерална хеморагия, ретинална хеморагия, блефарит, оток на макулата
<i>Редки</i>	Катаракта, глаукома, едем на папилата
<i>С неизвестна честота</i>	Витреална хеморагия*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечесто</i>	Вертиго, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
<i>Нечесто</i>	Палпитации, тахикардия, конгестивна сърдечна недостатъчност ³ , белодробен оток
<i>Редки</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, миокарден инфаркт, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения	
<i>Често</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечесто</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, феномен на Raynaud
<i>С неизвестна честота</i>	Тромбоза/емболизъм*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Често</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечесто</i>	Плеврален излив ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки</i>	Плевритна болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота</i>	Остра дихателна недостатъчност ^{11*} , интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много често</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка ⁶

<i>Чести</i>	Флатуленция, подуване на корема, стомашно-езофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести</i>	Стоматит, улцерации в устата, стомашно-чревна хеморагия ⁷ , еруктация, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки</i>	Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, жълтеница
<i>Редки</i>	Чернодробна недостатъчност ⁸ , чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Много чести</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритема, алопеция, нощни изпотявания, реакции на фоточувствителност
<i>Нечести</i>	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимози, повишена склонност към кръвонасядане, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, онихокласис, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<i>Редки</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), промяна в цвета на ноктите, ангионевротичен оток, везикуларен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>С неизвестна честота</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия ⁹ , артралгия, болка в костите ¹⁰
<i>Чести</i>	Оток на ставите
<i>Нечести</i>	Ставно и мускулно скованост
<i>Редки</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, полакиурия
<i>С неизвестна честота</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в зърната, нарастване на гърдите, оток на скротума
<i>Редки</i>	Хеморагично жълто тяло (<i>corpus luteum</i>)/хеморагична овариална киста
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	Задържане на течности и оток, отпадналост
<i>Чести</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, ригор
<i>Нечести</i>	Болка в гърдите, безпокойство

Изследвания	
<i>Много често</i>	Повишение на телесното тегло
<i>Често</i>	Понижение на телесното тегло
<i>Нечесто</i>	Повишение на креатинина в кръвта, повишение на креатин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишение на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки</i>	Повишение на амилазата в кръвта

- * Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрен показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, не винаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.
- 1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с GIST.
 - 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
 - 3 Въз основа на пациенто-години, сърдечните събития включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
 - 4 Зачервяването е най-често при пациенти с GIST, а кръвенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC).
 - 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
 - 6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
 - 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
 9. Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
 - 10 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
 - 11 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни съпътстващи заболявания.

Отклонения в лабораторните изследвания

Хематология

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

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре-туморното кървене при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 е наблюдавана съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не е развил степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

Биохимия

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реактивация на хепатит В

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

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

Възрастна популация

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE01

Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за стволовоклетъчният фактор (SCF), кодиран от c-Kit прото-онкогена, дискоидин домейн рецепторите (DDR1 и DDR2), рецептора за колони-стимулиращия фактор (CSF-1R) и алфа и бета рецепторите за произхождащите от тромбоцитите растежни фактори (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб може също така да инхибира клетъчни събития, медирани от активирането на тези рецепторни кинази.

Фармакодинамични ефекти

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

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

Иматиниб е също така инхибитор за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и инхибира медираните от PDGF клетъчни реакции. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП са включени структурното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или съществена продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза под формата на подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведено е голямо международно, открито, неконтролирано проучване фаза II при пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+) ХМЛ във фаза на бластна криза на болестта. Освен това, децата са лекувани в две проучвания фаза I) и едно проучване фаза II.

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

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

Основният показател за ефикасност е честотата на хематологичен отговор, докладван или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. очистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв, както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. При това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от нелекуваните преди това пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти) (Таблица 2). Честотата на отговор също е по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%, $p=0,0220$). Понастоящем приблизително изчислената оценка за средната преживяемост на предварително нелекуваните и лекуваните пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

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

Таблица 2 Отговор в проучване при възрастни пациенти с ХМЛ

	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза ($n=260$)
	% пациенти ($CI_{95\%}$)
Хематологичен отговор ¹	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	8%
Без данни за левкемия (БДЛ)	5%
Връщане към хронична фаза (ВХФ)	18%
Голям цитогенетичен отговор ²	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден ³) [95% СД]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	8%
¹Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва се потвърдят след ≥ 4 седмици): ПХО: Проучване 0102 [(ANC) абсолютен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък (КМ) $<5\%$ и без екстрамедуларно заболяване] БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$ ВХФ: $<15\%$ бласти в КМ и периферната кръв (ПК), $<30\%$ бласти + промиелоцити в КМ и ПК, $<20\%$ базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб. КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв ²Критерии за цитогенетичен отговор: Голям отговор съчетава пълен (0% Ph⁺ метафази) и частичен (1-35%) отговор ³Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.	

Педиатрични пациенти: Общо 26 пациенти на възраст <18 години или в хронична фаза на ХМЛ ($n=11$) или в бластна криза на ХМЛ или с остри Ph⁺ левкемии ($n=15$) са включени във фаза I изпитване с ескалация на дозата. Това е популация от пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костномозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m²/ден ($n=5$), 340 mg/m²/ден ($n=9$), 440 mg/m²/ден ($n=7$)

и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациенти с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 77%.

Общо 51 пациенти в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в открито, мултицентрово, с едно терапевтично рамо изпитване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m²/ден без прекъсване без поява на дозалимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО е съпроводена с развитие на пълен цитогенетичен отговор ПЦО от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО е наблюдаван при 16% с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3 и 10 месец със средно време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ: В контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст на 55 години и повече, монотерапията с иматиниб, предизвиква значително по-висока честота на пълен хематологичен отговор, в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не отговарят или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор е свързан с по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти, отколкото при химиотерапевтичното рамо след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията и стойностите на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена на 8-ма седмица. Както се очаква, въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че пациентите с пълен молекулярен отговор и показващи минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение както на продължителността на ремисията (p=0,01), така и на преживяемостта без заболяване (p=0,02).

Резултатите, наблюдавани в популация от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 3) води до честота на пълен хематологичен отговор от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS p<0,001; OS p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 3 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб

Проучване ADE10	
Префаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-5
Проучване AAU02	
Индукционна терапия (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m ² i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m ² перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m ² i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
Проучване ADE04	
Префаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m ² i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m ² i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m ² i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m ² i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
Проучване AJP01	
Индукционна терапия	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m ² i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m ² /ден перорално

Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високодозова химиотерапия с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m ² i.v., day 1; Преднизолон 60 mg/m ² перорално, дни 1-5

Проучване AUS01

Индукционна-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубин 50 mg/m ² i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дни в месеца за 13 месеца

Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.

Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубин; i.v.: интравенозно

Педиатрични пациенти: В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в открито, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти и са лекувани с иматиниб (340 mg/m²/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на иматиниб от кохорта на кохорта; кохорта 1 го е получавала с най-ниска интензивност, а кохорта 5 с най-висока интензивност (с най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБС) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m ² /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m ² /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): CAMO ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m ² /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC > 1 500 след надир

Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2 500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m ² в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, IV; 15 mg/m ² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): дни 29-33 MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43

Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрексат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

Проучване AIT07 е многоцентрово, открито, рандомизирано, фаза II/III проучване, което включва 128 пациенти (1 до <18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността, съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ: Монотерапията с иматиниб при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълнен) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). Средното време до прогресия в общата група от 411 пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца, а средната обща преживяемост при 401 оценявани пациенти варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст на 55 и повече години.

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

Опитът с иматиниб при това показание е много ограничен и се базира на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово клинично проучване фаза II (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациенти с МДС/МПЗ които са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациенти е наблюдаван пълнен хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациенти с PDGFR генни изменения са развили хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите варира от 20 до 72 години.

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопротрофиеративни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради

обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23-мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Освен това, други 24 пациенти с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациенти са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациенти са получавали по-ниски дози. При 11 пациенти са открити PDGFR генни изменения, 9 от тях са достигнали CHR и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациенти разкриват, че всички тези пациенти са в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациенти с PDGFR генни изменения (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно за 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациенти са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни последователности. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани средно за 49 месеца (варира 19-60) и 47 месеца (варира 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 25-234). Прилагането на иматиниб без генетична транслокация като цяло не води до подобрение.

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с МДС/МПЗ. В 4 публикации се съобщава за 5 пациенти с МДС/МПЗ свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m² дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, клинично проучване фаза II (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациенти с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациенти с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи са приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациенти. При 61 от тези 117 пациенти е идентифицирана FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа. Освен това, четири HES пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR α -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациенти също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (варира 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрение в симптоматиката и другите органични нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/соединителнотъкънна/съдова и стомашно-чревна органични системи.

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

Клинични проучвания при неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ

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

Първичните данни за ефикасността се основават на обективната степен на отговор. Необходимо е туморите да са измерими в поне едно от местата на засягане, а характеристиката на отговора се основава на критериите на *Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Резултатите са представени в Таблица 5.

Таблица 5 Най-добър отговор от страна на тумора при проучване STIB2222 (ГИСТ)

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

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

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

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

Първична крайна цел на проучването е преживяемостта без рецидив, определена като време от деня на рандомизацията до деня, в който настъпва рецидив на заболяването или смърт поради някаква друга причина.

Иматиниб удължава преживяемостта без рецидив, 75% от пациентите са без рецидив за период от 38 месеца в групата на иматиниб спрямо 20 месеца в групата на плацебо (95% CI [30 – неподлежащи на оценка]; съответно [14 – неподлежащи на оценка]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). На първата година общата преживяемост без рецидив е значимо по-висока при иматиниб (97,7%) спрямо плацебо (82,3%) ($p < 0,0001$). Рискът от рецидив на заболяването е редуциран с приблизително 89% в сравнение с плацебо (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

Рискът от рецидив на заболяването при пациенти след оперативно лечение на първичен ГИСТ се оценява ретроспективно на база следните прогностични фактори: големина на тумора, митотичен индекс, локализация на тумора. Данни за митотичен индекс са налични при 556 от 713 intention-to-treat (ITT) пациенти. Резултатите от субгруповите анализи съгласно Националните здравни институти на САЩ (United States National Institutes of Health (NIH)) и класификацията на риска на Института по патология на въоръжените сили (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)) са показани в Таблица 6. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

Таблица 6 Обобщение на анализите на преживяемостта без рецидив при проучването Z9001, съгласно класификациите на риска на NIH и AFIP

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

* Пълнен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

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

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

Тридесет и шест (36) месечното лечение с иматиниб значимо удължава преживяемостта без рецидив спрямо 12 месечното лечение с иматиниб (с общ коефициент на риска (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Таблица 7, Фигура 1).

В допълнение, тридесет и шест (36) месечното лечение с иматиниб значимо удължава общата преживяемост (ОП) спрямо 12-месечното лечение с иматиниб (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Таблица 7, Фигура 2).

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

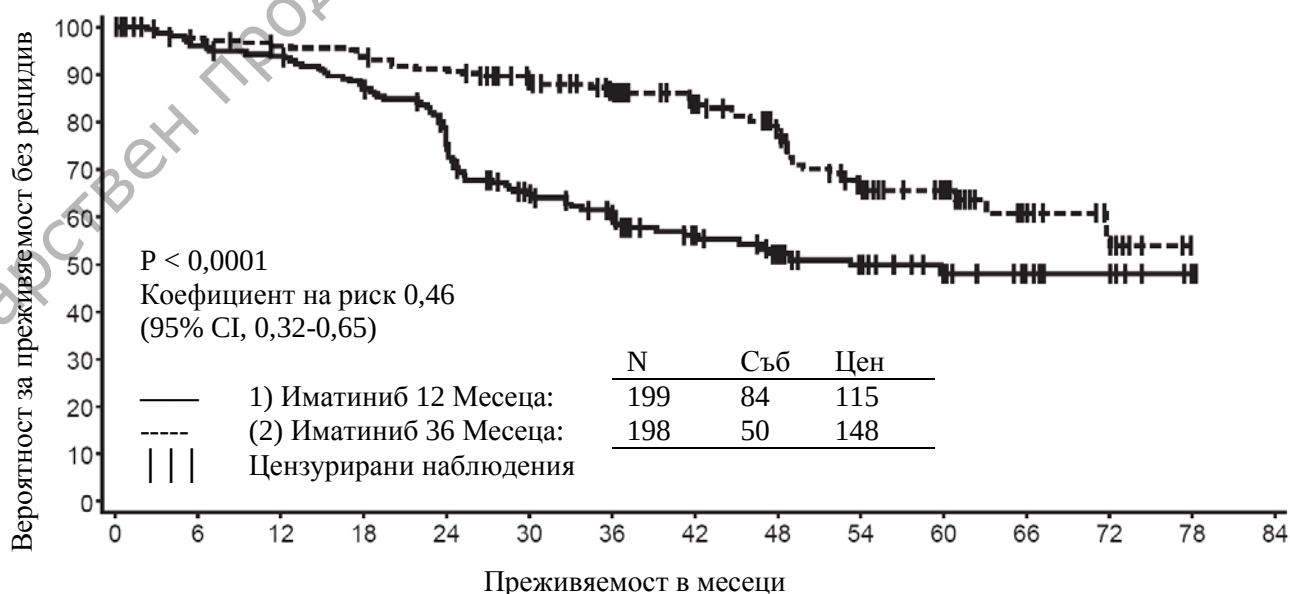
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

Таблица 7 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)

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

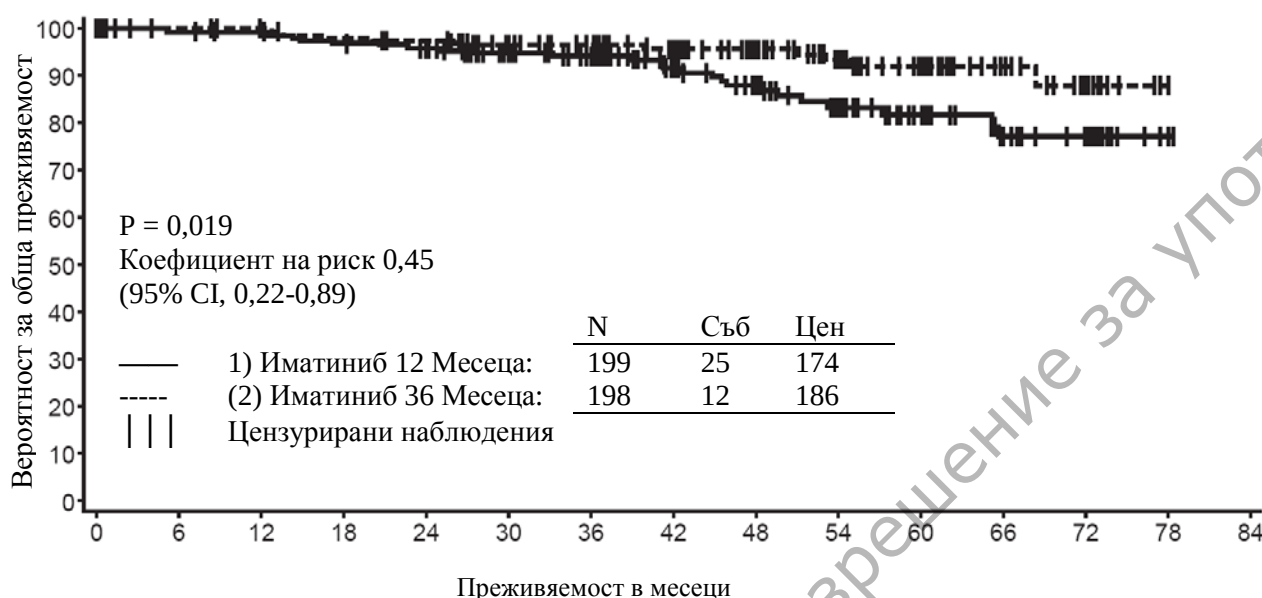
Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ИТТ популация)



Изложени на риск: Събития

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

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



Изложени на риск: Събития

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с c-Kit позитивен ГИСТ. В 7 публикации се съобщава за 17 пациенти с ГИСТ (със или без Kit и PDGFR мутации). Възрастта на тези пациенти варира от 8 до 18 години, иматиниб е прилаган както като адювантна терапия, така и при метастатични тумори в дози в интервала от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти, лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават c-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

Клинични проучвания при ДФСП

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно

или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m² дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на иматиниб

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

In vitro резултатите са показали, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуририл, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В), единствено еритромицин (IC₅₀ 50 µM) и флуконазол (IC₅₀ 118 µM) са показали инхибиращо действие върху метаболизма на иматиниб, което може да има клинично значение.

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

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

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

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при педиатричната популация

Както при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием в проучвания фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m²/ден са довели до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняване на AUC₍₀₋₂₄₎ на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m²/ден е показало 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

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

Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция, отколкото пациентите с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5 до 2 пъти, съответстващо на 1,5-кратно увеличение на плазмения AUC, към който иматиниб се свързва в голяма степен. Клирънсът на свободния иматиниб е вероятно подобен при пациенти с бъбречно нарушение и тези с нормална бъбречна функция, тъй като

бъбречната екскреция представлява само малък път на елиминиране на иматиниб (вж. точки 4.2 и 4.4).

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

В едно 39-седмично проучване при маймуни, е установено ниво без наблюдавани нежелани реакции (по observed adverse effect level, NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

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

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

женски. При доза от 60 mg/kg женските плъхове имат значителна постимплационна фетална загуба и намаление на броя на живите плодове. Това не се наблюдава при дози ≤ 20 mg/kg.

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

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

В проучване за токсичност за развитието при ювенилни плъхове (ден 10 до 70 след раждането) не са установени нови прицелни органи, като се имат предвид познатите прицелни органи при възрастни плъхове. В токсикологично проучване при млади плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m². Освен това е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m².

В 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, приложението на иматиниб в дози от 15, 30 и 60 mg/kg/ден, води до статистически значимо понижение на продължителността на живота на мъжките животни при дози от 60 mg/kg/ден и на женските при дози ≥ 30 mg/kg/ден. Хистопатологичната оценка на екзистиралите животни показва кардиомиопатия (двата пола), хронична прогресивна нефропатия (женски индивиди) и папиломи на препуциумната жлеза като главни причини за смърт или основания за летален изход на животните. Таргетни органи за неопластични промени са бъбреците, пикочния мехур, уретрата, препуциумната и клиторната жлеза, тънкото черво, парашитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m². Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 1,2 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени в по-ранните предклинични проучвания са сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокрините органи и зъбите. Най-важните промени

включват сърдечна хипертрофия и дилатация, водещи до признаци на сърдечна недостатъчност при някои животни.

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Манитол

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Печатно мастило

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al блистери

OPA/Al/PVC//Al блистери

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули

Опаковки от 60 или 120 твърди капсули в блистери.

Опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 твърда капсула в перфорирани еднодозови блистери.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули

Опаковки от 30 или 90 твърди капсули в блистери.

Опаковки от 30x1 или 90x1 твърда капсула в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)
EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Чешка република

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Германия

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Обединено кралство

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Полша

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Унгария

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Испания

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb,
Хърватия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V.100 mg филмирани таблетки
иматиниб

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

20x1 филмирана таблетка
60 филмирани таблетки
60x1 филмирана таблетка
120 филмирани таблетки
120x1 филмирана таблетка
180x1 филмирана таблетка

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/001 20x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/002 60 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/003 60x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/004 120 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/005 120x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/006 180x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/007 20x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/008 60 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/009 60x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/010 120 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/011 120x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/012 180x1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки
иматиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки
иматиниб

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
30x1 филмирана таблетка
90 филмирани таблетки
90x1 филмирана таблетка

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/025 30 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/026 30x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/027 90 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/028 90x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/029 30 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/030 30x1 филмирана таблетка
EU/1/17/1243/031 90 филмирани таблетки
EU/1/17/1243/032 90x1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуйзмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки
иматиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули
иматиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Капсула, твърда

20x1 твърди капсули
60 твърди капсули
60x1 твърди капсули
120 твърди капсули
120x1 твърди капсули
180x1 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/013 20x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/014 60 твърди капсули
EU/1/17/1243/015 60x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/016 120 твърди капсули
EU/1/17/1243/017 120x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/018 180x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/019 20x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/020 60 твърди капсули
EU/1/17/1243/021 60x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/022 120 твърди капсули
EU/1/17/1243/023 120x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/024 180x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули
иматиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули
иматиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Капсула, твърда

30 твърди капсули
30x1 твърди капсули
90 твърди капсули
90x1 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1243/033 30 твърди капсули
EU/1/17/1243/034 30x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/035 90 твърди капсули
EU/1/17/1243/036 90x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/037 30 твърди капсули
EU/1/17/1243/038 30x1 твърди капсули
EU/1/17/1243/039 90 твърди капсули
EU/1/17/1243/040 90x1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Teva 400 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули
иматиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки иматиниб (imatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Иматиниб Teva B.V. и за какво се използва

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

Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение на:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели кръвни клетки обикновено подпомагат организма да се бори с инфекциите. Хроничната миелоидна левкемия е форма на левкемия, при която някои абнормно променени бели клетки (наречени миелоидни клетки) започват да се размножават неконтролно.

При възрастни пациенти Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение в най-напредналата фаза на заболяването, наречена „бластна криза“. При деца и юноши Иматиниб Teva B.V. може да се използва за лечение във всички фази на заболяването (хронична фаза, фаза на акселерация и бластна криза).

Иматиниб Teva B.V. се използва също за лечение на възрастни и деца при:

- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ОЛЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. Остра лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която някои увредени бели кръвни клетки (наречени лимфобласти) започват да растат неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. потиска растежа на тези клетки.

Иматиниб Teva B.V. се използва също и за лечение на възрастни при:

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се

размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки.

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

Ако имате някакви въпроси как действа Иматиниб Teva B.V. или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.

Иматиниб Teva B.V. ще Ви бъде предписан от лекар, който има опит с лекарствата за лечение на рак на кръвта или солидни тумори.

Изпълнявайте всички указания на Вашия лекар внимателно, дори и ако те са различни от общата информация, която се съдържа в тази листовка.

Не приемайте Иматиниб Teva B.V.

- ако сте алергични към иматиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, без да приемате Иматиниб Teva B.V.**

Ако мислите, че може би сте алергични, но не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.:

- ако имате или сте имали чернодробен, бъбречен или сърдечен проблем.
- ако приемате лекарството левотироксин, защото Ви е отстранена щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Teva B.V. може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Ако някое е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.**

По време на лечението с Иматиниб Teva B.V., веднага се обадете на Вашия лекар, ако напълнявате много бързо. Иматиниб Teva B.V. може да е причина за задържане на вода (тежка ретенция на течности).

Докато приемате Иматиниб Teva B.V. Вашият лекар редовно ще проверява дали лекарството действа. Ще Ви се правят редовно кръвни изследвания и ще бъде измервано телесното тегло.

Деца и юноши

Иматиниб Teva B.V. е лечение за деца и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст. Съществува ограничен опит при деца с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

Някои деца и юноши, които приемат Иматиниб Teva B.V. може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

Други лекарства и Иматиниб Teva B.V.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта (като парацетамол) и растителни лекарства (като жълт кантарион). Някои лекарства може да взаимодействат с ефекта на Иматиниб Teva B.V., когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Teva B.V. по-слабо ефективен. Иматиниб Teva B.V. може да направи същото с някои други лекарства.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Иматиниб Teva B.V. не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, тъй като може да е опасен за Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от прием на Иматиниб Teva B.V. по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Teva B.V. .
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Teva B.V. трябва да се консултират с техния лекар.

Шофиране и работа с машини

Вие може да се почувствате сънливи или замаяни, или да получите замъглено виждане, докато приемате това лекарство. Ако получите подобни оплаквания, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

3. Как да приемате Иматиниб Teva B.V.

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Teva B.V., тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Teva B.V. може да Ви помогне да се преборите с това състояние.

Все пак винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да го правите толкова дълго време, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Teva B.V., освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал да го направите. Ако не сте в състояние да приемате лекарството, както Ви е предписано или чувствате, че вече не се нуждаете от него, веднага се обадете на Вашия лекар.

Колко Иматиниб Teva B.V. да приемате

Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматиниб Teva B.V. да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**
Обичайната начална доза е 600 mg, които се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (8 таблетки), Вие трябва да приемате 4 таблетки сутрин и 4 таблетки вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**
Дозата от 800 mg (8 таблетки), трябва да се приема като 4 таблетки сутрин и 4 таблетки вечер.

Употреба при деца и юноши

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

Кога и как да приемате Иматиниб Teva B.V.

- **Приемайте Иматиниб Teva B.V. с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Teva B.V.
- **Поглъщайте таблетките цели с голямо количество вода.**

Ако не сте в състояние да погълнете таблетките, може да ги разтворите в чаша обикновена вода или ябълков сок.

- За всяка таблетка от 100 mg използвайте 50 ml.
- Разбъркайте с лъжица, докато таблетката се разтвори напълно
- След като таблетката се разтвори, веднага изпийте цялото съдържание на чашата. Остатъците от разтворените таблетки може да останат по чашата.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Колко време да приемате Иматиниб Teva B.V.

Приемайте Иматиниб Teva B.V. всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Teva B.V.

Ако случайно сте погълнали твърде много таблетки, **веднага** се обадете на Вашия лекар. Вие може да се нуждаете от лекарска помощ. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Teva B.V.

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете забравената.
- След това продължете както обикновено.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни. Ако получите някоя от следните, веднага се обадете на Вашия лекар:

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

- Бързо напълняване. Иматиниб Teva B.V. може да е причина тялото Ви да задържа вода (тежко задържане на течности).
- Признаци на инфекция като висока температура, силно втрисане, възпалено гърло или язви в устата. Иматиниб Teva B.V. може да понижи броя на белите кръвни клетки, така че по-лесно да получавате инфекции.
- Неочаквано кървене и поява на кръвонасядания (без да сте се наранили).

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

- Болка в гърдите, неравномерен сърдечен ритъм (признаци на сърдечен проблем).
- Кашлица, затруднено дишане или болезнено дишане (признаци на белодробен проблем).
- Усещане за световъртеж, замаяност или припадък (признаци на ниско кръвно налягане).
- Гадене със загуба на апетит, тъмно оцветена урина, жълта кожа или очи (признаци на чернодробен проблем).
- Обрив, зачервена кожа с образуване на мехури по устните, очите, кожата или устата, излющване на кожата, повишена температура, надигнати червени или пурпурни петна по кожата, сърбеж, чувство за парене, гноен обрив (признаци на кожен проблем).
- Силна коремна болка, кръв в повръщаното, изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревно нарушение).
- Силно намалено количество на урината, жажда (признаци на бъбречни проблеми).
- Гадене с диария и повръщане, коремна болка или висока температура (признаци за чревни проблеми).
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайници или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци за проблеми с нервната система, като кървене или вътречерепен/мозъчен оток).
- Бледа кожа, чувство на умора и задух и тъмна урина (признаци за ниски нива на червените кръвни клетки).
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите
- Болка в бедрата или затруднено вървене.
- Изтръпнали или студени палци и пръсти на краката (признаци на синдром на Raynaud).
- Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит).
- Влошаване на слуха.
- Мускулна слабост и спазми с неправилен сърдечен ритъм (признаци на промени в количеството на калия в кръвта).
- Поява на синини.
- Болка в стомаха и гадене.

- Мускулни спазми с висока температура, червеникаво-кафява урина, болка или слабост в мускулите (признаци за мускулни проблеми).
- Тазова болка, понякога с гадене и повръщане, с неочаквано вагинално кървене, усещане за замаяност или припадък поради ниско кръвно налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката).
- Гадене, задух, неравномерна сърдечна дейност, мътна урина, умора и/или дискомфорт в ставите, протичащ с отклонения в лабораторните резултати (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

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

Ако получите някоя от горните нежелани лекарствени реакции, **веднага уведомете Вашия лекар.**

Други нежелани реакции може да включват:

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

- Главоболие или умора.
- Гадене, повръщане, диария или нарушено храносмилане.
- Обрив.
- Мускулни спазми или болка в ставите, мускулите или костите по време на лечението с Иматиниб Teva B.V. или след като сте спрели приема на Иматиниб Teva B.V.
- Подуване около глезените или оток около очите.
- Напълняване.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Анорексия, отслабване или промени във вкуса.
- Чувство за замаяност или слабост.
- Трудно заспиване (безсъние).
- Изтичане на секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (конюнктивит), воднисти очи или замъглено виждане.
- Кървене от носа.
- Болка или подуване на корема, поява на газове, киселини или запек.
- Сърбеж.
- Необичаен косопад или изтъняване на косата.
- Изтръпване на ръцете или стъпалата.
- Язви в устата.
- Болки в ставите с подуване.
- Сухота в устата, суха кожа или сухи очи.
- Намалена или повишена кожна чувствителност.
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Зачервяване и/или подуване на дланите на ръцете и ходилата, което може да е придружено от чувство за мравучкане и пареща болка.
- Забавен растеж при децата и юношите.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някоя нежелана реакция, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Иматиниб Teva B.V.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте опаковка, която е с нарушена цялост или има признаци на отваряне.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Иматиниб Teva B.V.

- Активното вещество е иматиниб (като мезилат).
- Всяка филмирана таблетка Иматиниб Teva B.V. съдържа 100 mg иматиниб (като мезилат).
- Другите съставки са: безводен калциев хидроген фосфат, кросповидон и магнезиев стеарат.
- Покритието на таблетката е от частично хидролизиран поливинилов алкохол, макрогол, жълт железен оксид (E172), талк, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Иматиниб Teva B.V. и какво съдържа опаковката

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки са тъмножълти до кафеникаво-оранжеви, кръгли, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката е с вдлъбнато релефно означение “IT” и “I” от всяка страна на делителната черта. Таблетките са с диаметър приблизително 9 mm.

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки са в опаковки от 60 или 120 филмирани таблетки в блистери.

Иматиниб Teva B.V. 100 mg филмирани таблетки са в опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Полша

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb,
Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки иматиниб (imatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Иматиниб Teva B.V. и за какво се използва

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

Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение на:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели кръвни клетки обикновено подпомагат организма да се бори с инфекциите. Хроничната миелоидна левкемия е форма на левкемия, при която някои абнормно променени бели клетки (наречени миелоидни клетки) започват да се размножават безконтролно.

При възрастни пациенти Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение в най-напредналата фаза на заболяването, наречена „бластна криза”. При деца и юноши Иматиниб Teva B.V. може да се използва за лечение във всички фази на заболяването (хронична фаза, фаза на акселерация и бластна криза).

Иматиниб Teva B.V. се използва също за лечение на възрастни и деца при:

- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ОЛЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. Остра лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която някои увредени бели кръвни клетки (наречени лимфобласти) започват да растат неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. потиска растежа на тези клетки.

Иматиниб Teva B.V. се използва също и за лечение на възрастни при:

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се

размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберианс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки.

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

Ако имате някакви въпроси как действа Иматиниб Teva B.V. или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.

Иматиниб Teva B.V. ще Ви бъде предписан от лекар, който има опит с лекарствата за лечение на рак на кръвта или солидни тумори.

Изпълнявайте всички указания на Вашия лекар внимателно, дори и ако те са различни от общата информация, която се съдържа в тази листовка.

Не приемайте Иматиниб Teva B.V.

- ако сте алергични към иматиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, без да приемате Иматиниб Teva B.V.** Ако мислите, че може би сте алергични, но не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.:

- ако имате или сте имали чернодробен, бъбречен или сърдечен проблем.
- ако приемате лекарството левотироксин, защото Ви е отстранена щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Teva B.V. може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Ако някое е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.**

По време на лечението с Иматиниб Teva B.V., веднага се обадете на Вашия лекар, ако напълнявате много бързо. Иматиниб Teva B.V. може да е причина за задържане на вода (тежка ретенция на течности).

Докато приемате Иматиниб Teva B.V. Вашият лекар редовно ще проверява дали лекарството действа. Ще Ви се правят редовно кръвни изследвания и ще бъде измервано телесното тегло.

Деца и юноши

Иматиниб Teva B.V. е лечение за деца и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст. Съществува ограничен опит при деца с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

Някои деца и юноши, които приемат Иматиниб Teva B.V. може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

Други лекарства и Иматиниб Teva B.V.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта (като парацетамол) и растителни лекарства (като жълт кантарион). Някои лекарства може да взаимодействат с ефекта на Иматиниб Teva B.V., когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Teva B.V. по-слабо ефективен. Иматиниб Teva B.V. може да направи същото с някои други лекарства.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Иматиниб Teva B.V. не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, тъй като може да е опасен за Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от прием на Иматиниб Teva B.V. по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Teva B.V.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Teva B.V. трябва да се консултират с техния лекар.

Шофиране и работа с машини

Вие може да се почувствате сънливи или замаяни, или да получите замъглено виждане, докато приемате това лекарство. Ако получите подобни оплаквания, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

3. Как да приемате Иматиниб Teva B.V.

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Teva B.V., тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Teva B.V. може да Ви помогне да се преборите с това състояние.

Все пак, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да го правите толкова дълго време, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Teva B.V., освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал да го направите. Ако не сте в състояние да приемате лекарството както Ви е предписано или чувствате, че вече не се нуждаете от него, веднага се обадете на Вашия лекар.

Колко Иматиниб Teva B.V. да приемате

Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматиниб Teva B.V. да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**
Обичайната начална доза е 600 mg, които се приемат като една таблетка от 400 mg и 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно.

Ако се лекувате за ХМЛ или ГИСТ Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (2 таблетки), Вие трябва да приемате 1 таблетка сутрин и 1 таблетка вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**
Началната доза е 600 mg, които се приемат като една таблетка от 400 mg и 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 таблетка от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 1 таблетка от 400 mg **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**
Дозата от 800 mg (2 таблетки), трябва да се приема като 1 таблетка сутрин и 1 таблетка вечер.

Употреба при деца и юноши

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

Кога и как да приемате Иматиниб Teva B.V.

- **Приемайте Иматиниб Teva B.V. с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Teva. B.V.
- **Поглъщайте таблетките цели с голямо количество вода.**

Ако не сте в състояние да погълнете таблетките, може да ги разтворите в чаша обикновена вода или ябълков сок.

- За всяка таблетка от 400 mg използвайте 200 ml.
- Разбъркайте с лъжица, докато таблетката се разтвори напълно
- След като таблетката се разтвори, веднага изпийте цялото съдържание на чашата. Остатъците от разтворените таблетки може да останат по чашата.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Колко време да приемате Иматиниб Teva B.V.

Приемайте Иматиниб Teva B.V. всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Teva B.V.

Ако случайно сте погълнали твърде много таблетки, **веднага** се обадете на Вашия лекар. Вие може да се нуждаете от лекарска помощ. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Teva B.V.

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете забравената.
- След това продължете както обикновено.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни. Ако получите някоя от следните, веднага се обадете на Вашия лекар:

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

- Бързо напълняване. Иматиниб Teva B.V. може да е причина тялото Ви да задържа вода (тежко задържане на течности).
- Признаци на инфекция като висока температура, силно втрисане, възпалено гърло или язви в устата. Иматиниб Teva B.V. може да понижи броя на белите кръвни клетки, така че по-лесно да получавате инфекции.
- Неочаквано кървене и поява на кръвонасядания (без да сте се наранили).

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

- Болка в гърдите, неравномерен сърдечен ритъм (признаци на сърдечен проблем).
- Кашлица, затруднено дишане или болезнено дишане (признаци на белодробен проблем).
- Усещане за световъртеж, замаяност или припадък (признаци на ниско кръвно налягане).
- Гадене със загуба на апетит, тъмно оцветена урина, жълта кожа или очи (признаци на чернодробен проблем).
- Обрив, зачервена кожа с образуване на мехури по устните, очите, кожата или устата, излющване на кожата, повишена температура, надигнати червени или пурпурни петна по кожата, сърбеж, чувство за парене, гноен обрив (признаци на кожен проблем).
- Силна коремна болка, кръв в повръщаното, изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревно нарушение).
- Силно намалено количество на урината, жажда (признаци на бъбречни проблеми).
- Гадене с диария и повръщане, коремна болка или висока температура (признаци за чревни проблеми).
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайници или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци за проблеми с нервната система, като кървене или вътречерепен/мозъчен оток).
- Бледа кожа, чувство на умора и задух и тъмна урина (признаци за ниски нива на червените кръвни клетки).
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите.
- Болка в бедрата или затруднено вървене.
- Изтръпнали или студени палци и пръсти на краката (признаци на синдром на Raynaud).
- Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит).
- Влошаване на слуха.
- Мускулна слабост и спазми с неправилен сърдечен ритъм (признаци на промени в количеството на калия в кръвта).
- Поява на синини.
- Болка в стомаха и гадене.

- Мускулни спазми с висока температура, червеникаво-кафява урина, болка или слабост в мускулите (признаци за мускулни проблеми).
- Тазова болка, понякога с гадене и повръщане, с неочаквано вагинално кървене, усещане за замаяност или припадък поради ниско кръвно налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката).
- Гадене, задух, неравномерна сърдечна дейност, мътна урина, умора и/или дискомфорт в ставите, протичащ с отклонения в лабораторните резултати (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

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

Ако получите някоя от горните нежелани лекарствени реакции, **веднага уведомете Вашия лекар.**

Други нежелани реакции може да включват:

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

- Главоболие или умора.
- Гадене, повръщане, диария или нарушено храносмилане.
- Обрив.
- Мускулни спазми или болка в ставите, мускулите или костите по време на лечението с Иматиниб Teva B.V. или след като сте спрели приема на Иматиниб Teva B.V.
- Подуване около глезените или оток около очите.
- Напълняване.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Анорексия, отслабване или промени във вкуса.
- Чувство за замаяност или слабост.
- Трудно заспиване (безсъние).
- Изтичане на секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (конюнктивит), воднисти очи или замъглено виждане.
- Кървене от носа.
- Болка или подуване на корема, поява на газове, киселини или запек.
- Сърбеж.
- Необичаен косопад или изтъняване на косата.
- Изтръпване на ръцете или стъпалата.
- Язви в устата.
- Болки в ставите с подуване.
- Сухота в устата, суха кожа или сухи очи.
- Намалена или повишена кожна чувствителност.
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Зачервяване и/или подуване на дланите на ръцете и ходилата, което може да е придружено от чувство за мравучкане и пареща болка.
- Забавен растеж при децата и юношите.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някоя нежелана реакция, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Иматиниб Teva B.V.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте опаковка, която е с нарушена цялост или има признаци на отваряне.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Иматиниб Teva B.V.

- Активното вещество е иматиниб (като мезилат).
- Всяка филмирана таблетка Иматиниб Teva B.V. съдържа 400 mg иматиниб (като мезилат).
- Другите съставки са: безводен калциев хидроген фосфат, кросповидон и магнезиев стеарат.
- Покритието на таблетката е от частично хидролизиран поливинилов алкохол, макрогол, железен оксид, жълт (E172), талк, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Иматиниб Teva B.V. и какво съдържа опаковката

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки са тъмножълти до кафеникаво-оранжеви, кръгли, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката е с вдлъбнато релефно означение “IT” и “4” от всяка страна на делителната черта. Таблетките са приблизително 20 mm дълги и 10 mm широки.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки са в опаковки от 30 или 90 филмирани таблетки в блистери.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg филмирани таблетки са в опаковки от 30x1 или 90x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Полша

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb,
Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули иматиниб (imatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Иматиниб Teva B.V. и за какво се използва

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

Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение на:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели кръвни клетки обикновено подпомагат организма да се бори с инфекциите. Хроничната миелоидна левкемия е форма на левкемия, при която някои абнормно променени бели клетки (наречени миелоидни клетки) започват да се размножават безконтролно.

При възрастни пациенти Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение в най-напредналата фаза на заболяването, наречена „бластна криза”. При деца и юноши Иматиниб Teva B.V. може да се използва за лечение във всички фази на заболяването (хронична фаза, фаза на акселерация и бластна криза).

Иматиниб Teva B.V. се използва също за лечение на възрастни и деца при:

- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ОЛЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. Остра лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която някои увредени бели кръвни клетки (наречени лимфобласти) започват да растат неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. потиска растежа на тези клетки.

Иматиниб Teva B.V. се използва също и за лечение на възрастни при:

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се

размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки.

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

Ако имате някакви въпроси как действа Иматиниб Teva B.V. или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.

Иматиниб Teva B.V. ще Ви бъде предписан от лекар, който има опит с лекарствата за лечение на рак на кръвта или солидни тумори.

Изпълнявайте всички указания на Вашия лекар внимателно, дори и ако те са различни от общата информация, която се съдържа в тази листовка.

Не приемайте Иматиниб Teva B.V.

- ако сте алергични към иматиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, без да приемате Иматиниб Teva B.V.**

Ако мислите, че може би сте алергични, но не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.:

- ако имате или сте имали чернодробен, бъбречен или сърдечен проблем.
- ако приемате лекарството левотироксин, защото Ви е отстранена щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Teva B.V. може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Ако някое е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.**

По време на лечението с Иматиниб Teva B.V., веднага се обадете на Вашия лекар, ако напълнявате много бързо. Иматиниб Teva B.V. може да е причина за задържане на вода (тежка ретенция на течности).

Докато приемате Иматиниб Teva B.V. Вашият лекар редовно ще проверява дали лекарството действа. Ще Ви се правят редовно кръвни изследвания и ще бъде измервано телесното тегло.

Деца и юноши

Иматиниб Teva B.V. е лечение за деца и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст. Съществува ограничен опит при деца с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

Някои деца и юноши, които приемат Иматиниб Teva B.V. може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

Други лекарства и Иматиниб Teva B.V.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта (като парацетамол) и растителни лекарства (като жълт кантарион). Някои лекарства може да взаимодействат с ефекта на Иматиниб Teva B.V., когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Teva B.V. по-слабо ефективен. Иматиниб Teva B.V. може да направи същото с някои други лекарства.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Иматиниб Teva B.V. не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, тъй като може да е опасен за Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от прием на Иматиниб Teva B.V. по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Teva B.V. .
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Teva B.V. трябва да се консултират с техния лекар.

Шофиране и работа с машини

Вие може да се почувствате сънливи или замаяни, или да получите замъглено виждане, докато приемате това лекарство. Ако получите подобни оплаквания, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

3. Как да приемате Иматиниб Teva B.V.

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Teva B.V., тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Teva B.V. може да Ви помогне да се преборите с това състояние.

Все пак, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да го правите толкова дълго време, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Teva B.V., освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал да го направите. Ако не сте в състояние да приемате лекарството както Ви е предписано или чувствате, че вече не се нуждаете от него, веднага се обадете на Вашия лекар.

Колко Иматиниб Teva B.V. да приемате

Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко капсули Иматиниб Teva B.V. да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**
Обичайната начална доза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.

Ако се лекувате за ХМЛ или ГИСТ Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (8 капсули), Вие трябва да приемате 4 капсули сутрин и 4 капсули вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате за ДФСР:**
Дозата от 800 mg (8 капсули), трябва да се приема като 4 капсули сутрин и 4 капсули вечер.

Употреба при деца и юноши

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

Кога и как да приемате Иматиниб Teva B.V.

- **Приемайте Иматиниб Teva B.V. с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Teva B.V.
- **Поглъщайте капсулите цели с голямо количество вода.** Не отваряйте и не разтрошавайте капсулите, освен ако имате затруднения при преглъщане (напр. при деца).
- Ако не сте в състояние да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете праха в чаша обикновена вода или ябълков сок.
- Ако сте жена, която е бременна или може би сте бременна и се опитвате да отворите капсулата, трябва да работите със съдържанието много внимателно, за да избегнете контакт с очите и кожата, или инхалиране. След отваряне на капсулата трябва веднага да измиете ръцете си.

Колко време да приемате Иматиниб Teva B.V.

Приемайте Иматиниб Teva B.V. всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекарят.

Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Teva B.V.

Ако случайно сте погълнали твърде много капсули, **веднага** се обадете на Вашия лекар. Вие може да се нуждаете от лекарска помощ. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Teva B.V.

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете забравената.
- След това продължете както обикновено.

- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни. Ако получите някоя от следните, веднага се обадете на Вашия лекар:

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

- Бързо напъняване. Иматиниб Teva B.V. може да е причина тялото Ви да задържа вода (тежка задържане на течности).
- Признаци на инфекция като висока температура, силно втрисане, възпалено гърло или язви в устата. Иматиниб Teva B.V. може да понижи броя на белите кръвни клетки, така че по-лесно да получавате инфекции.
- Неочаквано кървене и поява на кръвонасядания (без да сте се наранили).

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

- Болка в гърдите, неравномерен сърдечен ритъм (признаци на сърдечен проблем).
- Кашлица, затруднено дишане или болезнено дишане (признаци на белодробен проблем).
- Усещане за световъртеж, замаяност или припадък (признаци на ниско кръвно налягане).
- Гадене със загуба на апетит, тъмно оцветена урина, жълта кожа или очи (признаци на чернодробен проблем).
- Обрив, зачервена кожа с образуване на мехури по устните, очите, кожата или устата, излющване на кожата, повишена температура, надигнати червени или пурпурни петна по кожата, сърбеж, чувство за парене, гноен обрив (признаци на кожен проблем).
- Силна коремна болка, кръв в повръщаното, изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревно нарушение).
- Силно намалено количество на урината, жажда (признаци на бъбречни проблеми).
- Гадене с диария и повръщане, коремна болка или висока температура (признаци за чревни проблеми).
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайници или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци за проблеми с нервната система, като кървене или вътречерепен/мозъчен оток).
- Бледа кожа, чувство на умора и задух и тъмна урина (признаци за ниски нива на червените кръвни клетки).
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите.
- Болка в бедрата или затруднено вървене.
- Изтръпнали или студени палци и пръсти на краката (признаци на синдром на Raynaud).
- Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит).
- Влошаване на слуха.
- Мускулна слабост и спазми с неправилен сърдечен ритъм (признаци на промени в количеството на калия в кръвта).
- Поява на синини.
- Болка в стомаха и гадене.
- Мускулни спазми с висока температура, червеникаво-кафява урина, болка или слабост в мускулите (признаци за мускулни проблеми).

- Тазова болка, понякога с гадене и повръщане, с неочаквано вагинално кървене, усещане за замаяност или припадък поради ниско кръвно налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката).
- Гадене, задух, неравномерна сърдечна дейност, мътна урина, умора и/или дискомфорт в ставите, протичащ с отклонения в лабораторните резултати (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

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

Ако получите някоя от горните нежелани лекарствени реакции, **веднага уведомете Вашия лекар.**

Други нежелани реакции може да включват:

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

- Главоболие или умора.
- Гадене, повръщане, диария или нарушено храносмилане.
- Обрив.
- Мускулни спазми или болка в ставите, мускулите или костите по време на лечението с Иматиниб Teva B.V. или след като сте спрели приема на Иматиниб Teva B.V.
- Подуване около глезените или оток около очите.
- Напълняване.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Анорексия, отслабване или промени във вкуса.
- Чувство за замаяност или слабост.
- Трудно заспиване (безсъние).
- Изтичане на секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (конюнктивит), воднисти очи или замъглено виждане.
- Кървене от носа.
- Болка или подуване на корема, поява на газове, киселини или запек.
- Сърбеж.
- Необичаен косопад или изтъняване на косата.
- Изтръпване на ръцете или стъпалата.
- Язви в устата.
- Болки в ставите с подуване.
- Сухота в устата, суха кожа или сухи очи.
- Намалена или повишена кожна чувствителност.
- Гореци вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Зачервяване и/или подуване на дланите на ръцете и ходилата, което може да е придружено от чувство за мравучкане и пареща болка.
- Забавен растеж при децата и юношите.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Иматиниб Teva B.V.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не използвайте опаковка, която е с нарушена цялост или има признаци на отваряне.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Иматиниб Teva B.V.

- Активното вещество е иматиниб (като мезилат).
- Всяка твърда капсула Иматиниб Teva B.V. съдържа 100 mg иматиниб (като мезилат).
- Другите съставки са: манитол, кросповидон, магнезиев стеарат и колоиден, безводен силициев диоксид. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172). Печатното мастило съдържа шеллак, черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

Как изглежда Иматиниб Teva B.V. и какво съдържа опаковката

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули са непрозрачни оранжеви капсули с черен надпис 7629 върху тялото на капсулата и черен надпис TEVA на капачето. Съдържанието на капсулата е бял до светло жълт гранулиран прах. Капсулите са приблизително 19 mm дълги и 7 mm широки.

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули са в опаковки от 60 или 120 твърди капсули в блистери.

Иматиниб Teva B.V. 100 mg твърди капсули са в опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Полша

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb,
Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули иматиниб (imatinib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Иматиниб Teva B.V. и за какво се използва

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

Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение на:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели кръвни клетки обикновено подпомагат организма да се бори с инфекциите. Хроничната миелоидна левкемия е форма на левкемия, при която някои абнормно променени бели клетки (наречени миелоидни клетки) започват да се размножават неконтролно.

При възрастни пациенти Иматиниб Teva B.V. се използва за лечение в най-напредналата фаза на заболяването, наречена „бластна криза”. При деца и юноши Иматиниб Teva B.V. може да се използва за лечение във всички фази на заболяването (хронична фаза, фаза на акселерация и бластна криза).

Иматиниб Teva B.V. се използва също за лечение на възрастни и деца при:

- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ОЛЛ).** Левкемията е рак на белите кръвни клетки. Тези бели клетки обикновено помагат на организма да се бори с инфекцията. Остра лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която някои увредени бели кръвни клетки (наречени лимфобласти) започват да растат неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. потиска растежа на тези клетки.

Иматиниб Teva B.V. се използва също и за лечение на възрастни при:

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Хиперееозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберианс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Teva B.V. инхибира растежа на тези клетки.

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

Ако имате някакви въпроси как действа Иматиниб Teva B.V. или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.

Иматиниб Teva B.V. ще Ви бъде предписан от лекар, който има опит с лекарствата за лечение на рак на кръвта или солидни тумори.

Изпълнявайте всички указания на Вашия лекар внимателно, дори и ако те са различни от общата информация, която се съдържа в тази листовка.

Не приемайте Иматиниб Teva B.V.

- ако сте алергични към иматиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако това е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, без да приемате Иматиниб Teva B.V.**

Ако мислите, че може би сте алергични, но не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.:

- ако имате или сте имали чернодробен, бъбречен или сърдечен проблем.
- ако приемате лекарството левотироксин, защото Ви е отстранена щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Teva B.V. може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Ако някое е валидно за Вас, **кажете на Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Teva B.V.**

По време на лечението с Иматиниб Teva B.V., веднага се обадете на Вашия лекар, ако напълнявате много бързо. Иматиниб Teva B.V. може да е причина за задържане на вода (тежка ретенция на течности).

Докато приемате Иматиниб Teva B.V. Вашият лекар редовно ще проверява дали лекарството действа. Ще Ви се правят редовно кръвни изследвания и ще бъде измервано телесното тегло.

Деца и юноши

Иматиниб Teva B.V. е лечение за деца и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ под 2 годишна възраст. Съществува ограничен опит при деца с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ,ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

Някои деца и юноши, които приемат Иматиниб Teva B.V. може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

Други лекарства и Иматиниб Teva B.V.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта (като парацетамол) и растителни лекарства (като жълт кантарион). Някои лекарства може да взаимодействат с ефекта на Иматиниб Teva B.V. когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Teva B.V. по-слабо ефективен. Иматиниб Teva B.V. може да направи същото с някои други лекарства.

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

Бременност, кърмене и фертилитет

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Иматиниб Teva B.V. не се препоръчва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо, тъй като може да е опасен за Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от приема на Иматиниб Teva B.V. по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Teva B.V.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Teva B.V. трябва да се консултират с техния лекар.

Шофиране и работа с машини

Вие може да се почувствате сънливи или замаяни, или да получите замъглено виждане, докато приемате това лекарство. Ако получите подобни оплаквания, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

3. Как да приемате Иматиниб Teva B.V.

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Teva B.V., тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Teva B.V. може да Ви помогне да се преборите с това състояние.

Все пак, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Важно е да го правите толкова дълго време, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Teva B.V., освен ако Вашият лекар не Ви е препоръчал да го направите. Ако не сте в състояние да приемате лекарството както Ви е предписано или чувствате, че вече не се нуждаете от него, веднага се обадете на Вашия лекар.

Колко Иматиниб Teva B.V. да приемате

Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко капсули Иматиниб Teva B.V. да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**
Обичайната начална доза е 600 mg, които се приемат като една капсула от 400 mg и 2 капсули от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно.

Ако се лекувате за ХМЛ или ГИСТ Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (2 капсули), Вие трябва да приемате 1 капсула сутрин и 1 капсула вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**
Началната доза е 600 mg, които се приемат като една капсула от 400 mg и 2 капсули от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 капсула от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 1 капсула от 400 mg **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**
Дозата от 800 mg (2 капсули), трябва да се приема като 1 капсула сутрин и 1 капсула вечер.

Употреба при деца и юноши

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиинб Teva B.V. да давате на детето си. Количеството Иматиинб Teva B.V. ще зависи от състоянието на детето Ви, телесното му тегло и височина. Общата дневна доза при деца и юноши не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Rh-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава на детето като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината сутрин и половината вечер).

Кога и как да приемате Иматиинб Teva B.V.

- **Приемайте Иматиинб Teva B.V. с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиинб Teva B.V.
- **Поглъщайте капсулите цели с голямо количество вода.** Не отваряйте и не разтрошавайте капсулите, освен ако имате затруднения при преглъщане (напр. при деца).
- Ако не сте в състояние да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете праха в чаша обикновена вода или ябълков сок.
- Ако сте жена, която е бременна или може би сте бременна и се опитвате да отворите капсулата, трябва да работите със съдържанието много внимателно, за да избегнете контакт с очите и кожата, или инхалиране. След отваряне на капсулата трябва веднага да измиете ръцете си.

Колко време да приемате Иматиинб Teva B.V.

Приемайте Иматиинб Teva B.V. всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиинб Teva B.V.

Ако случайно сте погълнали твърде много капсули, **веднага** се обадете на Вашия лекар. Вие може да се нуждаете от лекарска помощ. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Teva B.V.

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако наближава времето за следващата Ви доза, пропуснете забравената.
- След това продължете както обикновено.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни. Ако получите някоя от следните, веднага се обадете на Вашия лекар:

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

- Бързо напълняване. Иматиниб Teva B.V. може да е причина тялото Ви да задържа вода (тежка задържане на течности).
- Признаци на инфекция, като висока температура, силно втрисане, възпалено гърло или язви в устата. Иматиниб Teva B.V. може да понижи броя на белите кръвни клетки, така че по-лесно да получавате инфекции.
- Неочаквано кървене и поява на кръвонасядания (без да сте се наранили).

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

- Болка в гърдите, неравномерен сърдечен ритъм (признаци на сърдечен проблем).
- Кашлица, затруднено дишане или болезнено дишане (признаци на белодробен проблем).
- Усещане за световъртеж, замаяност или припадък (признаци на ниско кръвно налягане).
- Гадене със загуба на апетит, тъмно оцветена урина, жълта кожа или очи (признаци на чернодробен проблем).
- Обрив, зачервена кожа с образуване на мехури по устните, очите, кожата или устата, излющване на кожата, повишена температура, надигнати червени или пурпурни петна по кожата, сърбеж, чувство за парене, гноен обрив (признаци на кожен проблем).
- Силна коремна болка, кръв в повръщаното, изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревно нарушение).
- Силно намалено количество на урината, жажда (признаци на бъбречни проблеми).
- Гадене с диария и повръщане, коремна болка или висока температура (признаци за чревни проблеми).
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайници или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци за проблеми с нервната система, като кървене или вътречерепен/мозъчен оток).
- Бледа кожа, чувство на умора и задух и тъмна урина (признаци за ниски нива на червените кръвни клетки).
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите.
- Болка в бедрата или затруднено вървене.
- Изтръпнали или студени палци и пръсти на краката (признаци на синдром на Raynaud).
- Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит).
- Влошаване на слуха.
- Мускулна слабост и спазми с неправилен сърдечен ритъм (признаци на промени в количеството на калия в кръвта).
- Поява на синини.
- Болка в стомаха и гадене.

- Мускулни спазми с висока температура, червеникаво-кафява урина, болка или слабост в мускулите (признаци за мускулни проблеми).
- Тазова болка, понякога с гадене и повръщане, с неочаквано вагинално кървене, усещане за замаяност или припадък поради ниско кръвно налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката).
- Гадене, задух, неравномерна сърдечна дейност, мътна урина, умора и/или дискомфорт в ставите, протичащ с отклонения в лабораторните резултати (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

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

Ако получите някоя от горните нежелани лекарствени реакции, **веднага уведомете Вашия лекар.**

Други нежелани реакции може да включват:

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

- Главоболие или умора.
- Гадене, повръщане, диария или нарушено храносмилане.
- Обрив.
- Мускулни спазми или болка в ставите, мускулите или костите по време на лечението с Иматиниб Teva B.V. или след като сте спрели приема на Иматиниб Teva B.V.
- Подуване около глезените или оток около очите.
- Напълняване.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Анорексия, отслабване или промени във вкуса.
- Чувство за замаяност или слабост.
- Трудно заспиване (безсъние).
- Изтичане на секрет от окото със сърбеж, зачервяване и подуване (конюнктивит), воднисти очи или замъглено виждане.
- Кървене от носа.
- Болка или подуване на корема, поява на газове, киселини или запек.
- Сърбеж.
- Необичаен косопад или изтъняване на косата.
- Изтръпване на ръцете или стъпалата.
- Язви в устата.
- Болки в ставите с подуване.
- Сухота в устата, суха кожа или сухи очи.
- Намалена или повишена кожна чувствителност.
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

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

- Зачервяване и/или подуване на дланите на ръцете и ходилата, което може да е придружено от чувство за мравучкане и пареща болка.
- Забавен растеж при децата и юношите.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **обадете се на Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някоя нежелана реакция, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Иматиниб Teva B.V.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не използвайте опаковка, която е с нарушена цялост или има признаци на отваряне.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Иматиниб Teva B.V.

- Активното вещество е иматиниб (като мезилат).
- Всяка твърда капсула Иматиниб Teva B.V. съдържа 400 mg иматиниб (като мезилат).
- Другите съставки са: манитол, кросповидон, магнезиев стеарат и колоиден, безводен силициев диоксид. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172). Печатното мастило съдържа шеллак, черен железен оксид (E172) и пропиленгликол.

Как изглежда Иматиниб Teva B.V. и какво съдържа опаковката

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули са непрозрачни оранжеви капсули с черен надпис 7630 върху тялото на капсулата и черен надпис TEVA на капачето. Съдържанието на капсулата е бял до светло жълт гранулиран прах. Капсулите са приблизително 23 mm дълги и 9 mm широки.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули са в опаковки от 30 или 90 твърди капсули в блистери.

Иматиниб Teva B.V. 400 mg твърди капсули са в опаковки от 30x1 или 90x1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Унгария

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Обединено кралство

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Испания

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Полша

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb,
Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба