

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Teva 100 mg филмирани таблетки

Иматиниб Teva 400 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб Teva 100 mg филмирани таблетки

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

Иматиниб Teva 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 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 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 е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph<sup>+</sup>) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph<sup>+</sup> 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 $\alpha$ .

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

Иматиниб Teva е показан за

- лечение на възрастни с положителни за Kit (CD 117) неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).
- адювантна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от рецидив след резекция на Kit (CD117)-позитивни ГИСТ. Пациентите с нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да провеждат адювантна терапия.
- лечение на възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протрубераанс (ДФСП) и 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.

##### Иматиниб Teva 100 mg филмирани таблетки

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

##### Иматиниб Teva 400 mg филмирани таблетки

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

##### Дозировка при възрастни пациенти с ХМЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 400 mg дневно за възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти < 15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв < 20%, тромбоцити > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 600 mg дневно за възрастни пациенти във фаза на акцелерация. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥ 15%, но < 30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥ 30% в кръвта или костния мозък (при < 30% бласти), базофили в периферната кръв ≥ 20%, тромбоцити < 100 x 10<sup>9</sup>/l, независимо от лечението.

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 600 mg дневно за възрастни пациенти в бластна криза. Бластната криза се дефинира при бласти ≥ 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 ХМЛ при деца

Дозирането при деца е в зависимост от телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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.

Увеличаване 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 увеличаване на дозата като се има предвид потенциала за повишена честота на нежелани реакции при по-високи дози.

#### Дозировка при Rh+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза Иматиниб Тева е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Rh+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 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана Rh+ 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 Rh+ОЛЛ, монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозировка при Rh+ОЛЛ при деца

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

#### Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчителната доза Иматиниб Тева е 400 mg/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 е 100 mg/ден при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ. Увеличаване 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 при ГИСТ

При възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени ГИСТ препоръчваната доза на иматиниб е 400 mg/ден.

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

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

Препоръчваната доза иматиниб, прилаган като адювантна терапия при възрастни пациенти след резекция на ГИСТ, е 400 mg/ден. Оптималната продължителност на лечението все още не е установена. Продължителността на лечението по време на клиничните изпитвания в подкрепа на тази индикация е била 36 месеца (вж. точка 5.1).

### Дозировка при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчителната доза Иматиниб Teva 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/m<sup>2</sup>/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 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li> <li>3. В случай на повторно понижение на ANC &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.</li> </ol>
Педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза (в доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб, докато ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li> <li>3. При рецидив на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m<sup>2</sup></li> </ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия)</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, намалете дозата на иматиниб до 400 mg.</li> <li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, намалете допълнително дозата до 300 mg.</li> <li>4. Ако цитопенията</li> </ol>

		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 300 mg.
Педиатрични пациенти в акцелерирана фаза на ХМЛ и бластна криза (начална доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия)</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемия, намалете дозата на иматиниб до 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, намалете допълнително дозата до 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до <math>ANC \geq 1 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, след което продължете лечението с 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ДФСП (в доза от 800 mg)	$ANC < 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб докато <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб с 600 mg.</li> <li>3. В случай на повторно понижение на <math>ANC &lt; 1,0 \times 10^9/l</math> и/или тромбоцити <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.</li> </ol>
<p>ANC = абсолютен неутрофилен брой  <sup>a</sup> поява след поне един месец лечение</p>		

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

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 намали, 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 предпазливо поведение. 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.

### Начин на приложение

Предписаната доза трябва да се приема перорално с храна и голяма чаша вода, за да се намали риска от стомашно-чревни оплаквания. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се приемат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се приема в два приема дневно по 400 mg, сутрин и вечер.

При пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, таблетките може да се разтворят в чаша негазирана вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се поставят в съответното количество напитка (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се стрият с лъжица. Суспензията трябва да се приеме веднага след пълното разграждане на таблетката(ите).

## **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, СУРЗА4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин,



диерготамин, фентанил, афентанил, 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 тежко 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 предпазливо.

#### 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.

#### Гастро-интестинален кръвоизлив

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастро-интестинални, 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.

#### 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, 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 пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб Teva, 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).

#### Фототоксичност

Излагането на директна слънчева светлина трябва да се избягва или намали до минимум поради риска от фототоксичност, свързана с лечението с иматиниб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват предпазни средства като предпазно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

#### Тромботична микроангиопатия

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при Иматиниб Teva (вж. точка 4.8). Ако при пациенти на лечение с Иматиниб Teva възникнат лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението трябва да се преустанови и да се направи задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска

активност на ADAMTS13, лечението с Иматиниб Teva не трябва да се подновява.

#### 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. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижаване в медианата на скоростите за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (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 малигненни

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, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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-медиацията 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-глюкуронирането 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 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 и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Teva.

### 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, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Teva.

### Фертилитет

В неклинични проучвания фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е бил засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета им, 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**

### Обобщение на профила за безопасност

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, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно перiorбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки или чрез намаляване 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**

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

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

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
Чести	Флатуленция, подуване на корема, стомашно-езофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
Нечести	Стоматит, улцерации в устата, стомашно-чревна хеморагия <sup>7</sup> , еруктация, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
Редки	Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата
С неизвестна честота	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Повишени чернодробни ензими
Нечести	Хипербилирубинемия, хепатит, жълтеница
Редки	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
Чести	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритема, алоpecia, нощни изпотявания, реакции на фоточувствителност
Нечести	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, паникулит <sup>12</sup>
Редки	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), обезцветяване на ноктите, ангионевротичен оток, везикуларен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пемфигус*
С неизвестна честота	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопорфирия*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия <sup>9</sup> , артралгия, болка в костите <sup>10</sup>
Чести	Оток на ставите
Нечести	Ставно и мускулно схващане, остеонекроза*
Редки	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
С неизвестна честота	Изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, полакиурия
С неизвестна честота	Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести	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
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Задържане на течности и оток, отпадналост
Чести	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, ригор
Нечести	Болка в гърдите, безпокойство



<b>Изследвания</b>	
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.
  - 12 Включително еритема нодозум.

#### 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).

#### 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  $\geq 750$  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 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопенията (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 (АБН  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой

< 10 x 10<sup>9</sup>/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.

#### 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, миалгия, 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 трансминазите.

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: Антинеопластични средства, BCR-ABL тирозин киназен инхибитори, АТС код: L01EA01

#### 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, медираните 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 стволовоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. 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 подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

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

#### *Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти*

Това проучване фаза III при възрастни пациенти сравнява лечението с иматиниб самостоятелно или с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор - ПХО или CHR) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор - ГЦО (MCyR) на 24-ия месец, загуба на отговор (загуба на CHR или MCyR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на иматиниб, пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза IFN от 5 MIU/m<sup>2</sup>/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

Рандомизирани са общо 1 106 пациенти – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години. Мъжете са били 59%, а жените – 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на лечението на втора линия с иматиниб е била 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като терапия на първа линия, средната получена дневна доза е била 406  $\pm$  76 mg. Първичната крайна цел за ефективност на проучването е била преживяемост без прогресия. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCyR) или при пациенти, непостигнали ПХО (CHR) - повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

**Таблица 2 Отговори в проучване при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ (84-месечни данни)**

(Честота на най-добър отговор)	Иматиниб n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CyR) n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CyR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p < 0,001, Fischer exact test		
** Изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥ 4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) < 10 x 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцити < 450 x 10 <sup>9</sup> /л, миелоцити+метамиелоцити < 5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили < 20%, липса на екстремедуларно засягане		
<b>Критерии за цитогенетичен отговор:</b> пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Големият отговор (0-35%) включва пълния и частичен отговор.		
<b>Критерии за голям молекулярен отговор:</b> понижени в периферната кръв с ≥ 3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

Степента на постигане на пълен хематологичен отговор, голям цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор на първа линия на терапия е била оценявана по метода на Kaplan-Meier, при който пациентите, неотговорили на лечението са били отстранени от анализа към датата на последния преглед. Използвайки този метод, степените на кумулативен отговор на първа линия терапия с иматиниб се подобряват от 12 месечното лечение до 84 месечното, както следва: CHR от 96,4% на 98,4% и CCyR от 69,5% на 87,2%, съответно.

След 7-годишно проследяване, са наблюдавани 93 (16,8%) случая на прогресия в групата на иматиниб: 37 (6,7%) включващи прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза, 31 (5,6%) загуба на MSyR, 15 (2,7%) загуба на CHR или повишение на WBC и 10 (1,8%) несвързани с ХМЛ смъртни случая. За разлика от тях, са наблюдавани 165 (29,8%) случая в групата на IFN+Ara-C, от които 130 са настъпили по време на първа линия терапия с IFN+Ara-C.

Изчисленият процент пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на иматиниб, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p < 0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на иматиниб и 60,6% в контролната група (p < 0,001). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при иматиниб също намалява с времето.

Общо 71 (12,8%) и 85 (15,4%) пациенти са починали съответно в групите на иматиниб и IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на иматиниб и IFN+Ara-C, съответно ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на иматиниб. Ефектът от лечението с иматиниб върху преживяемостта при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е бил изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на горе-изложените данни за иматиниб и първичните данни от друго проучване фаза III, използващо IFN+Ara-C ( $n=325$ ) в същата дозировка. При този ретроспективен анализ се доказва превъзходството на иматиниб пред IFN+Ara-C по отношение на общата преживяемост ( $p < 0,001$ ); за период от 42 месеца, 47 (8,5%) от пациентите на иматиниб и 63 (19,4%) от пациентите на IFN+Ara-C са починали.

Степента на цитогенетичен и молекулярен отговор показва отчетлив ефект върху дългосрочните резултати при пациентите на иматиниб. Докато 96% (93%) от пациентите с ССуR (РСуR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без МСуR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p < 0,001$  общо,  $p=0,25$  между ССуR и РСуR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

При това проучване е разрешено повишаване на дозата от 400 mg дневно на 600 mg дневно и след това от 600 mg дневно на 800 mg дневно. След 42 месечно проследяване, 11 от пациентите имат потвърдена загуба (в рамките на 4 седмици) на цитогенетичния отговор. От тези 11 пациенти, при 4 дозата е била повишена до 800 mg дневно, от които двама отново постигат цитогенетичен отговор (единият – частичен, а другият – пълен, като последният постига също молекулярен отговор), докато при 7 пациенти, при които дозата не е повишена само при един е постигнат пълен цитогенетичен отговор. Процентът на някои нежелани реакции е по-висок при 40-те пациенти, при които дозата е повишена на 800 mg дневно, в сравнение с групата пациенти преди повишаването на дозата ( $n=551$ ). Най-честите нежелани реакции включват гастро-интестинални кръвоизливи, конюнктивити и повишаване на трансaminaзите или билирубина. Други нежелани реакции са описани с еднаква или по-ниска честота.

#### *Хронична фаза, неуспех от интерфероновата терапия*

Лекувани са 532 възрастни с начална доза от 400 mg. Пациентите са били разделени в три основни категории: хематологичен неуспех (29%), цитогенетичен неуспех (35%) или непоносимост към интерферона (36%). Пациентите са получавали предхождаща IFN терапия с медиана на продължителност 14 месеца в доза  $\geq 25 \times 10^6$  IU/седмично, всички са били в късна хронична фаза, с медиана на периода след поставяне на диагнозата от 32 месеца. Първичната крайна точка за ефикасността на проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък).

При това проучване 65% от пациентите постигат голям цитогенетичен отговор, който е пълен при 53% (потвърден в 43%) от пациентите (Таблица 3). Пълен хематологичен отговор е постигнат при 95% от пациентите.

#### *Фаза на акцелерация*

Включени са 235 възрастни пациенти със заболяване във фаза на акцелерация. При първите 77 пациенти лечението е започнато с 400 mg, като впоследствие протоколът е променен, като се позволят по-високи дози, така че при останалите 158 пациенти лечението е започнато с 600 mg.

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладвана или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. изчистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. Потвърден

хематологичен отговор е постигнат при 71,5% от пациентите (Таблица 3). Важно е да се отбележи, че 27,7% от пациенти също постигат голям цитогенетичен отговор, който е бил пълен при 20,4% (потвърден при 16%) от пациентите. За пациентите лекувани с 600 mg, текущите оценки за медианата на преживяемост без прогресия и обща преживяемост са 22,9 и 42,5 месеца, съответно.

#### Миелоидна бластна криза

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

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

#### Лимфобластна криза

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

**Таблица 3 Отговор в проучвания на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон ( $n=532$ )	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация ( $n=235$ )	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите (CI <sub>95%</sub> )		
Хематологичен отговор <sup>1</sup> Пълен хематологичен отговор ПХО (CHR) Без данни за левкемия БДЛ (NEL) Връщане към хронична фаза ВХФ (RTC)	95% (92,3–96,3) 95% Не е приложимо Не е приложимо	71% (65,3–77,2) 42% 12% 17%	31% (25,2–36,8) 8% 5% 18%
Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup> Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI] Частичен	65% (61,2–69,5) 53% (43%) [38,6–47,2] 12%	28% (22,0–33,9) 20% (16%) [11,3–21,0] 7%	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%



**<sup>1</sup> Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след  $\geq 4$  седмици):**

ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , без екстремедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$ , без бласти в кръвта, бласти в КМ  $< 5\%$  и без екстремедуларно засягане]

БДЛ (NEL) Същите критерии както за CHR, но ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  и тромбоцити  $\geq 20 \times 10^9/l$  (само за 0102 и 0109)

ВХФ (RTC)  $< 15\%$  бласти в КМ и ПК,  $< 30\%$  бласти + промиелоцити в КМ и ПК,  $< 20\%$  базофили в ПК, без друго екстремедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).

КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup> Критерии за цитогенетичен отговор:**

Големият цитогенетичен отговор комбинира пълен и частичен отговори: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%)

<sup>3</sup> Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване, проведено поне един месец след първото изследване на костния мозък.

*Педиатрична популация*

Общо 26 пациенти на възраст  $< 18$  години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или с бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии (n=15) са включени в проучване фаза I с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациенти с хронична фаза на ХМЛ с налични цитогенетични данни, 4 (44%) и 3 (33%) са постигнали 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 отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на дозолимитирана токсичност. Лечението с иматиниб е предизвикало бърз отговор при ново диагностицирани 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 от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3-тия и 10-тия месец със средно време до отговора, основано на изчислението на Kaplan-Meier, от 5,6 месеца.

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

*Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ*

При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство предизвиква значимо по-висока честота на пълен цитогенетичен отговор в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на



химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение ( $p=0,02$ ). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. 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 оставащи в 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 група 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) и общата преживяемост (ОП) трайно надвишават 1 година и са по-добри от хистологичния контрол (ПБЗ  $p<0,001$ ; ОП  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

**Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб**

<b>Проучване ADE10</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5
<b>Проучване AAU02</b>	
Индукционна терапия ( <i>de novo</i> Ph+ОЛЛ)	Даунорубин 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /12 часа i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
<b>Проучване ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1

Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване AJP01</b>	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубин 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-3; Винкрестин 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5
<b>Проучване AUS01</b>	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкрестин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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 дена 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: винкрестин; IDA: идарубин; i.v.: интравенозно	

#### Педиатрична популация

В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано проучване фаза III с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с иматиниб (340 mg/m<sup>2</sup>/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 (най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневна 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 (ПБР) 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

**Таблица 5 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301**

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1 500 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 <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден PO): дни 1-5; 29-33

	6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 8-28 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /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, отворено, рандомизирано проучване фаза II/III, 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 Rh+ ОЛЛ.

#### *Рецидив/рефрактерна Rh+ОЛЛ*

Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Rh+ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълен) 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 Rh+ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца и 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 над 55 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 пълен 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-  $\beta$  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/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълно 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 $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  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 органи нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкънна/съдова и стомашно-чревна органи 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/m<sup>2</sup> 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, отворено, 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 6.

**Таблица 6 Най-добър отговор от страна на тумора при проучване STIB2222 (ГИСТ)**

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

Няма разлики в степените на отговор между двете дозови групи. Значителен брой от пациенти, които са със стабилно заболяване по време на междинния анализ, постигат частичен отговор 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  $\geq 3$  cm в най-големия диаметър, претърпели тотална

макроскопска резекция на ГИСТ в рамките на 14-70 дни преди регистрацията. След резекцията 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 значимо 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 7. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

**Таблица 7 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
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

\* Пълен период на проследяване; NE – Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза II 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 8, 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 8, 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.

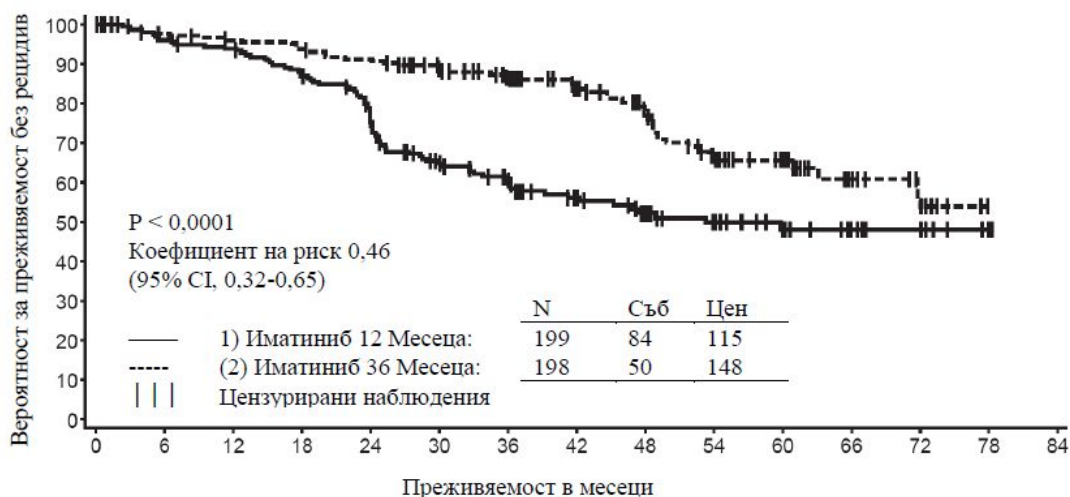
Лечението с иматиниб в продължение на 36 месеца превъзхожда 12-месечното лечение при анализ на ИТТ популацията, т.е. включващ цялата популация от проучването. В планиран подгрупов анализ въз основа на вида на мутацията, коефициентът на риск (HR) за преживяемост без рецидив (ПБР) по време на 36-месечното 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 8 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)**

	12-месечно терапевтично рамо	36-месечно терапевтично рамо
ПБР	%(CI)	%(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)
<b>Преживяемост</b>		
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)



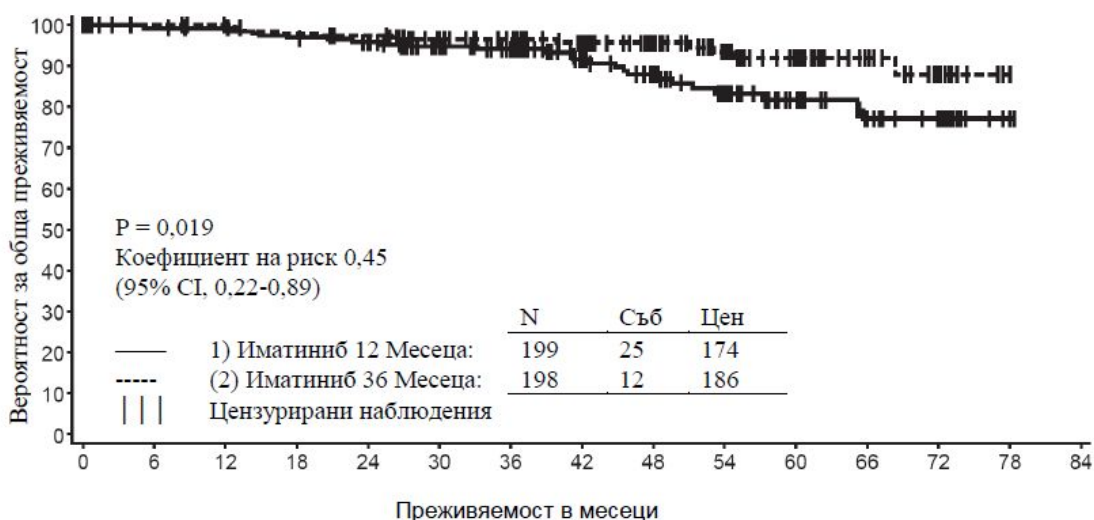
**Фигура 1** Оценка по Карлан-Меиер на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



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 Карлан-Меиер 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 с-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 с-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

#### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно отворено, мултицентрово 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. Пет 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/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> и удължаване на t<sub>max</sub> 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-деметирано 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-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близка до тази на изходното вещество.

Заедно N-деметираният метаболит и иматиниб представляват около 65% от радиоактивността в кръвообръщението (AUC<sub>(0-48h)</sub>). 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 (IC<sub>50</sub> 50 µM) и флуконазол (IC<sub>50</sub> 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  $\mu\text{mol/l}$ . Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4  $\mu\text{mol/l}$ . Следователно е възможно инхибиране на метирания от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приеманото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu\text{M}$ ). 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 основа на данните за отделяне на съединението(а) след перорален прием на доза белязан с  $^{14}\text{C}$  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 със същата дозировка (400 mg дневно). Данните от предварителния популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с ГИСТ показват, че три променливи (албумин, ЛБ 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 ЛБ 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  $\text{mg/m}^2/\text{ден}$  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  $\text{mg/m}^2/\text{ден}$  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/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> 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 трансминазите и леко понижени 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  $\leq 20$  mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от  $\geq 30$  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  $\leq 20$  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 F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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  $\geq 100$  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 парияетални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози  $\leq 30$  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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

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  $\geq 30$  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, парацитовидните 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>/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

Кросповидон

Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Частично хидролизиран поливинилов алкохол

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 100 mg филмирани таблетки

Опаковки от 60 или 120 филмирани таблетки в блистери.

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

Иматиниб Teva 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 могат да бъдат пуснати пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/808/001-020

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

Дата на първо разрешаване: 08 януари 2013 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

#### **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 100 mg твърди капсули

Иматиниб Teva 400 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб Teva 100 mg твърди капсули

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

Иматиниб Teva 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 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 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 е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph<sup>+</sup>) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph<sup>+</sup> 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 $\alpha$ .

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



Иматиниб Teva е показан за

- лечение на възрастни с положителни за Kit (CD 117) неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).
- адювантна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от рецидив след резекция на Kit (CD117)-позитивни ГИСТ. Пациентите с нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да провеждат адювантна терапия.
- лечение на възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберамс (ДФСП) и 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.

### Иматиниб Teva 100 mg твърди капсули

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

### Иматиниб Teva 400 mg твърди капсули

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

### Дозировка при възрастни пациенти с ХМЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 400 mg дневно за възрастни пациенти с ХМЛ в хронична фаза. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти < 15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв < 20%, тромбоцити > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 600 mg дневно за възрастни пациенти във фаза на акцелерация. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥ 15%, но < 30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥ 30% в кръвта или костния мозък (при < 30% бласти), базофили в периферната кръв ≥ 20%, тромбоцити < 100 x 10<sup>9</sup>/l, независимо от лечението.

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е 600 mg дневно за възрастни пациенти с бластна криза. Бластната криза се дефинира при бласти ≥ 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 ХМЛ при деца

Дозирането при деца е в зависимост от телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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  $800 \text{ mg}$ ). 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.

Увеличаване 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  $800 \text{ mg}$ ) 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 увеличаване на дозата като се има предвид потенциала за повишена честота на нежелани реакции при по-високи дози.

#### Дозировка при Rh+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза Иматиниб Teva е  $600 \text{ mg}/\text{ден}$  при възрастни пациенти с Rh+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 Rh+ 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 Rh+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 Rh+ОЛЛ при деца

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

#### Дозировка при МДС/МПЗ

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

Увеличаване 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 при ГИСТ

При възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени ГИСТ препоръчваната доза на иматиниб е 400 mg/ден.

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

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

Препоръчваната доза иматиниб, прилаган като адювантна терапия при възрастни пациенти след резекция на ГИСТ, е 400 mg/ден. Оптималната продължителност на лечението все още не е установена. Продължителността на лечението по време на клиничните изпитвания в подкрепа на тази индикация е била 36 месеца (вж. точка 5.1).

#### Дозировка при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчителната доза Иматиниб Teva 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 трансамини > 5 пъти спрямо IULN иматиниб трябва да се спре докато нивата на билирубина се върнат до < 1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансамините 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/m<sup>2</sup>/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 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /л	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /л и тромбоцитите ≥75 x 10 <sup>9</sup> /л. 2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити <50 x 10 <sup>9</sup> /л	1. Прекратете приема на иматиниб докато ANC ≥1,5 x 10 <sup>9</sup> /л и тромбоцитите ≥75

(в доза от 400 mg)		<p><math>\times 10^9/l</math>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li> <li>В случай на повторно понижение на ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> и/или тромбоцити <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.</li> </ol>
Педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза (в доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Прекратете приема на иматиниб, докато ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li> <li>При рецидив на ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> и/или тромбоцити <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, повторете стъпка 1 и възстановете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m<sup>2</sup></li> </ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия)</li> <li>Ако цитопенията не е свързана с левкемия, намалете дозата на иматиниб до 400 mg.</li> <li>Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, намалете допълнително дозата до 300 mg.</li> <li>Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, след което продължете лечението с 300 mg.</li> </ol>
Педиатрични пациенти в акцелерирана фаза на ХМЛ и бластна криза (начална доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Проверете дали цитопенията се дължи на левкемия (аспират от костен мозък или биопсия)</li> <li>Ако цитопенията не е свързана с левкемия,</li> </ol>

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

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

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 намали, 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 предпазливо поведение. 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.

#### Начин на приложение

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се намали риска от дразнене на гастро-интестиналния 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.

### **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, СУРЗА4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, 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 СУРЗА4 (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 съпътстваща 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 високодозови 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 тежко 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 предпазливо.

#### 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 окутна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързани с ХЕС клетъчна дегрануляция 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.

#### Гастро-интестинален кръвоизлив

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастро-интестинални, 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.

#### 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, 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 пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултрани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб Teva, 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).

#### Фототоксичност

Излагането на директна слънчева светлина трябва да се избягва или намали до минимум поради риска от фототоксичност, свързана с лечението с иматиниб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват предпазни средства като предпазно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

#### Тромботична микроангиопатия

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при Иматиниб Teva (вж. точка 4.8). Ако при пациенти на лечение с Иматиниб Teva възникнат лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението трябва да се преустанови и да се направи задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетано с ниска активност на ADAMTS13, лечението с Иматиниб Teva не трябва да се подновява.

#### 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 акселерация 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 пациентите, 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. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижаване в медианата на скоростите за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (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 Р450 изоензима СYP3A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; противогъбични азоли като кетоназол, 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 кетоназол (СYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на СYP3A4 ензимите.

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

Веществата, които са индуктори на активността на СYP3A4 (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 понижала със 73% в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съпътстващата употреба на рифампицин или други мощни индуктори на СYP3A4 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, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

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-глюкуронирирането 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 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 механизъмът 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 и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Teva.

##### 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, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Teva.

#### Фертилитет

В неклинични проучвания фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е бил засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета им, 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**

#### Обобщение на профила за безопасност

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 гастро-интестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастро-интестиналния тумор може би са източника на гастро-интестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастро-интестиналното 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, миалгия, 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 намаляване 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**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Нечести	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекция на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
Редки	Гъбични инфекции
С неизвестна честота	Реактивация на хепатит В*
<b>Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</b>	
Редки	Синдром на туморен лизис
С неизвестна честота	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
С неизвестна честота	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
Чести	Панцитопения, фебрилна неутропения
Нечести	Тромбоцитопения, лимфопения, депресия на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
Редки	Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Анорексия

Нечести	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
Редки	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
Чести	Безсъние
Нечести	Депресия, понижено либидо, тревожност
Редки	Състояние на обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Главоболие <sup>2</sup>
Чести	Замаяност, парестезия, нарушения на вкуса, хипестезия
Нечести	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
Редки	Повишено вътречерепно налягане, конвулсии, неврит на зрителния нерв
С неизвестна честота	Церебрален оток*
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Оток на клепачите, повишено слзоотделяне, конюнктивални хеморагии, конюнктивит, сухи очи, замъглено виждане
Нечести	Дразнене на очите, болка в окото, орбитален оток, склерална хеморагия, ретинална хеморагия, блефарит, оток на макулата
Редки	Катаракта, глаукома, едем на папилата
С неизвестна честота	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести	Вертиго, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести	Палпитации, тахикардия, конгестивна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
Редки	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, миокарден инфаркт, ангина пекторис, перикарден излив
С неизвестна честота	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
Чести	Зачервяване, хеморагия
Нечести	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, феномен на Raynaud
С неизвестна честота	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести	Диспнея, епистаксис, кашлица
Нечести	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
Редки	Плевритна болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
С неизвестна честота	Остра дихателна недостатъчност <sup>11*</sup> , интерстициална белодробна болест*

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
Чести	Флатуленция, подуване на корема, стомашно-езофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
Нечести	Стоматит, улцерации в устата, стомашно-чревна хеморагия <sup>7</sup> , еруктация, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
Редки	Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата
С неизвестна честота	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Повишени чернодробни ензими
Нечести	Хипербилирубинемия, хепатит, жълтеница
Редки	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
Чести	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритема, алоpecia, нощни изпотявания, реакции на фоточувствителност
Нечести	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, паникулит <sup>12</sup>
Редки	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), обезцветяване на ноктите, ангионевротичен оток, везикуларен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пемфигус*
С неизвестна честота	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопорфирия*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия <sup>9</sup> , артралгия, болка в костите <sup>10</sup>
Чести	Оток на ставите
Нечести	Ставно и мускулно схващане, остеонекроза*
Редки	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
С неизвестна честота	Изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, полакиурия
С неизвестна честота	Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести	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
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Задържане на течности и оток, отпадналост
Чести	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, ригор
Нечести	Болка в гърдите, безпокойство

<b>Изследвания</b>	
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.
  - 12 Включително еритема нодозум.

#### 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).

#### 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  $\geq 750$  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 (АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопениите (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 (АБН  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой

< 10 x 10<sup>9</sup>/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 вътретуморното 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.

#### 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, миалгия, 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 трансминазите.

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: Антинеопластични средства, BCR-ABL тирозин киназен инхибитори, АТС код: L01EA01

#### 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, медираните 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 стволовоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща *kit* мутация. 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 подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

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

#### *Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти*

Това проучване фаза III при възрастни пациенти сравнява лечението с иматиниб самостоятелно или с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор - ПХО или CHR) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор - ГЦО (MCyR) на 24-ия месец, загуба на отговор (загуба на CHR или MCyR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на иматиниб, пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза IFN от 5 MIU/m<sup>2</sup>/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

Рандомизирани са общо 1 106 пациенти – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст  $\geq 60$  години. Мъжете са били 59%, а жените – 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на лечението на втора линия с иматиниб е била 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като терапия на първа линия, средната получена дневна доза е била 406  $\pm$  76 mg. Първичната крайна цел за ефективност на проучването е била преживяемост без прогресия. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCyR) или при пациенти, непостигнали ПХО (CHR) - повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

**Таблица 2 Отговори в проучване при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ (84-месечни данни)**

(Честота на най-добър отговор)	Иматиниб n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Пълен ЦО (CyR) n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CyR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p < 0,001, Fischer exact test		
** Изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби		
<b>Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥ 4 седмици):</b>		
Брой левкоцити (БЛ) < 10 x 10 <sup>9</sup> /л, тромбоцити < 450 x 10 <sup>9</sup> /л, миелоцити+метамиелоцити < 5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили < 20%, липса на екстремедуларно засягане		
<b>Критерии за цитогенетичен отговор:</b> пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%), малък (36-65%) или минимален (66-95%). Големият отговор (0-35%) включва пълния и частичен отговор.		
<b>Критерии за голям молекулярен отговор:</b> понижени в периферната кръв с ≥ 3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.		

Степента на постигане на пълен хематологичен отговор, голям цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор на първа линия на терапия е била оценявана по метода на Kaplan-Meier, при който пациентите, неотговорили на лечението са били отстранени от анализа към датата на последния преглед. Използвайки този метод, степените на кумулативен отговор на първа линия терапия с иматиниб се подобряват от 12 месечното лечение до 84 месечното, както следва: CHR от 96,4% на 98,4% и CCyR от 69,5% на 87,2%, съответно.

След 7-годишно проследяване, са наблюдавани 93 (16,8%) случая на прогресия в групата на иматиниб: 37 (6,7%) включващи прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза, 31 (5,6%) загуба на MSyR, 15 (2,7%) загуба на CHR или повишение на WBC и 10 (1,8%) несвързани с ХМЛ смъртни случая. За разлика от тях, са наблюдавани 165 (29,8%) случая в групата на IFN+Ara-C, от които 130 са настъпили по време на първа линия терапия с IFN+Ara-C.

Изчисленият процент пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на иматиниб, отколкото в групата на IFN (92,5% спрямо 85,1%, p < 0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1% годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2% в групата на иматиниб и 60,6% в контролната група (p < 0,001). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при иматиниб също намалява с времето.

Общо 71 (12,8%) и 85 (15,4%) пациенти са починали съответно в групите на иматиниб и IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизираните групи на иматиниб и IFN+Ara-C, съответно ( $p=0,073$ , log-rank test). Тази крайна точка на “време до събитие” е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на иматиниб. Ефектът от лечението с иматиниб върху преживяемостта при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е бил изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на горе-изложените данни за иматиниб и първичните данни от друго проучване фаза III, използващо IFN+Ara-C ( $n=325$ ) в същата дозировка. При този ретроспективен анализ се доказва превъзходството на иматиниб пред IFN+Ara-C по отношение на общата преживяемост ( $p < 0,001$ ); за период от 42 месеца, 47 (8,5%) от пациентите на иматиниб и 63 (19,4%) от пациентите на IFN+Ara-C са починали.

Степента на цитогенетичен и молекулярен отговор показва отчетлив ефект върху дългосрочните резултати при пациентите на иматиниб. Докато 96% (93%) от пациентите с ССуR (РСуR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без МСуR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ( $p < 0,001$  общо,  $p=0,25$  между ССуR и РСуR). При пациентите с понижаване в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

При това проучване е разрешено повишаване на дозата от 400 mg дневно на 600 mg дневно и след това от 600 mg дневно на 800 mg дневно. След 42 месечно проследяване, 11 от пациентите имат потвърдена загуба (в рамките на 4 седмици) на цитогенетичния отговор. От тези 11 пациенти, при 4 дозата е била повишена до 800 mg дневно, от които двама отново постигат цитогенетичен отговор (единият – частичен, а другият – пълен, като последният постига също молекулярен отговор), докато при 7 пациенти, при които дозата не е повишена само при един е постигнат пълен цитогенетичен отговор. Процентът на някои нежелани реакции е по-висок при 40-те пациенти, при които дозата е повишена на 800 mg дневно, в сравнение с групата пациенти преди повишаването на дозата ( $n=551$ ). Най-честите нежелани реакции включват гастро-интестинални кръвоизливи, конюнктивити и повишаване на трансaminaзите или билирубина. Други нежелани реакции са описани с еднаква или по-ниска честота.

#### *Хронична фаза, неуспех от интерфероновата терапия*

Лекувани са 532 възрастни с начална доза от 400 mg. Пациентите са били разделени в три основни категории: хематологичен неуспех (29%), цитогенетичен неуспех (35%) или непоносимост към интерферона (36%). Пациентите са получавали предхождаща IFN терапия с медиана на продължителност 14 месеца в доза  $\geq 25 \times 10^6$  IU/седмично, всички са били в късна хронична фаза, с медиана на периода след поставяне на диагнозата от 32 месеца. Първичната крайна точка за ефикасността на проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък).

При това проучване 65% от пациентите постигат голям цитогенетичен отговор, който е пълен при 53% (потвърден в 43%) от пациентите (Таблица 3). Пълен хематологичен отговор е постигнат при 95% от пациентите.

#### *Фаза на акцелерация*

Включени са 235 възрастни пациенти със заболяване във фаза на акцелерация. При първите 77 пациенти лечението е започнато с 400 mg, като впоследствие протоколът е променен, като се позволят по-високи дози, така че при останалите 158 пациенти лечението е започнато с 600 mg.

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладвана или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. изчистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. Потвърден

хематологичен отговор е постигнат при 71,5% от пациентите (Таблица 3). Важно е да се отбележи, че 27,7% от пациенти също постигат голям цитогенетичен отговор, който е бил пълен при 20,4% (потвърден при 16%) от пациентите. За пациентите лекувани с 600 mg, текущите оценки за медианата на преживяемост без прогресия и обща преживяемост са 22,9 и 42,5 месеца, съответно.

#### Миелоидна бластна криза

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

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

#### Лимфобластна криза

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

**Таблица 3 Отговор в проучвания на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон ( $n=532$ )	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация ( $n=235$ )	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза ( $n=260$ )
	% на пациентите (CI <sub>95%</sub> )		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор ПХО (CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

**<sup>1</sup> Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след  $\geq 4$  седмици):**

ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$ , без бласти в кръвта, бласти в КМ  $< 5\%$  и без екстрамедуларно засягане]

БДЛ (NEL) Същите критерии както за CHR, но ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  и тромбоцити  $\geq 20 \times 10^9/l$  (само за 0102 и 0109)

ВХФ (RTC)  $< 15\%$  бласти в КМ и ПК,  $< 30\%$  бласти + промиелоцити в КМ и ПК,  $< 20\%$  базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).

КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

**<sup>2</sup> Критерии за цитогенетичен отговор:**

Големият цитогенетичен отговор комбинира пълен и частичен отговори: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35%)

<sup>3</sup> Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване, проведено поне един месец след първото изследване на костния мозък.

### *Педиатрична популация*

Общо 26 пациенти на възраст  $< 18$  години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или с бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии (n=15) са включени в проучване фаза I с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациенти с хронична фаза на ХМЛ с налични цитогенетични данни, 4 (44%) и 3 (33%) са постигнали 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 отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на дозолимитирана токсичност. Лечението с иматиниб е предизвикало бърз отговор при ново диагностицирани 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 от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3-тия и 10-тия месец със средно време до отговора, основано на изчислението на Kaplan-Meier, от 5,6 месеца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

### Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

#### *Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ*

При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство предизвиква значимо по-висока честота на пълен цитогенетичен отговор в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на

химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение ( $p=0,02$ ). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. 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 оставащи в 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 група 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) и общата преживяемост (ОП) трайно надвишават 1 година и са по-добри от хистологичния контрол (ПБЗ  $p<0,001$ ; ОП  $p<0,0001$ ) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

**Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб**

<b>Проучване ADE10</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5
<b>Проучване AAU02</b>	
Индукционна терапия ( <i>de novo</i> Ph+ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /12 часа i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
<b>Проучване ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1



Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване AJP01</b>	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубин 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-3; Винкрисин 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5
<b>Проучване AUS01</b>	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкрисин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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 дена 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: винкрисин; IDA: идарубин; i.v.: интравенозно	

#### Педиатрична популация

В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано проучване фаза III с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с иматиниб (340 mg/m<sup>2</sup>/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 (най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневна приложени 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 (ПБР) 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



**Таблица 5 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301**

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1 500 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 <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден PO): дни 1-5; 29-33

	6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 8-28 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /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 АIT07 е многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване фаза II/III, 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*

Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълен) 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 и 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 над 55 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 пълен 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 миелопрролиферативни заболявания с PDGFR-  $\beta$  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/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълно 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 $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  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 органи нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкнна/съдова и стомашно-чревна органи 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/m<sup>2</sup> 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, отворено, 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 6.

**Таблица 6 Най-добър отговор от страна на тумора при проучване STIB2222 (ГИСТ)**

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

Няма разлики в степените на отговор между двете дозови групи. Значителен брой от пациенти, които са със стабилно заболяване по време на междинния анализ, постигат частичен отговор 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  $\geq 3$  cm в най-големия диаметър, претърпели тотална

макроскопска резекция на ГИСТ в рамките на 14-70 дни преди регистрацията. След резекцията 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 значимо 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 7. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

**Таблица 7 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
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

\* Пълен период на проследяване; NE – Неподлежащ на оценка

Второ моноцентрово, отворено фаза II 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 8, 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 8, 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.

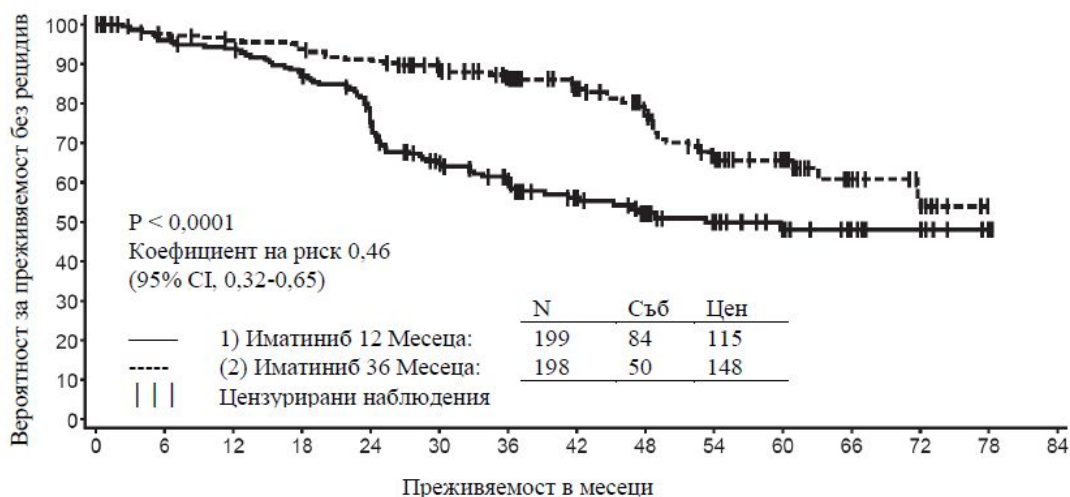
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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 8 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)**

	12-месечно терапевтично рамо	36-месечно терапевтично рамо
ПБР	%(CI)	%(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)
<b>Преживяемост</b>		
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)

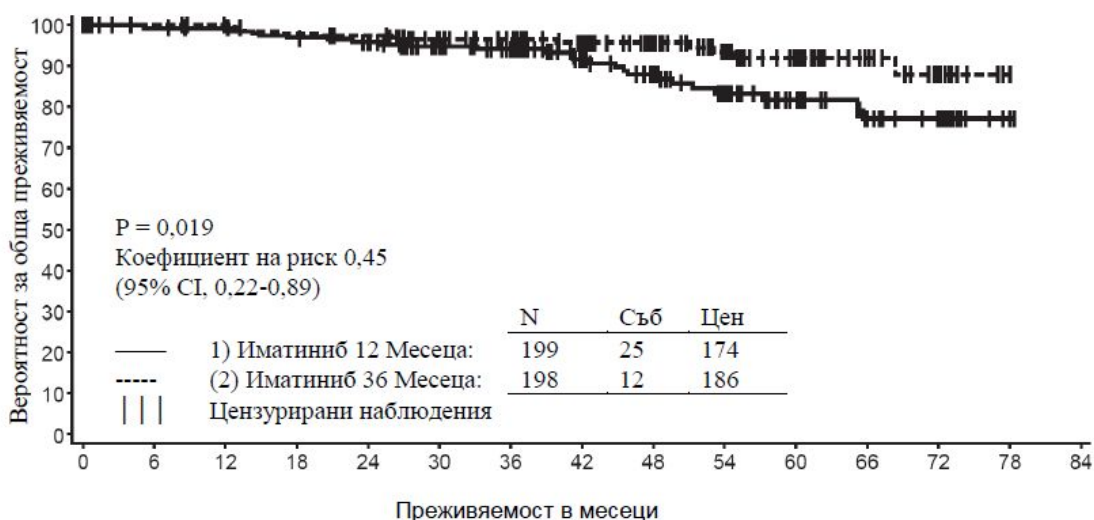
**Фигура 1** Оценка по Карлан-Меиер на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



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 Карлан-Меиер 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 с-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 с-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

#### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно отворено, мултицентрово 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. Пет 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/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълнен 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<sub>max</sub> и удължаване на t<sub>max</sub> 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-деметирано 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-деметирания метаболит с плазмените белтъци е близка до тази на изходното вещество.

Заедно N-деметираният метаболит и иматиниб представляват около 65% от радиоактивността в кръвообръщението (AUC<sub>(0-48h)</sub>). 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 (IC<sub>50</sub> 50 µM) и флуконазол (IC<sub>50</sub> 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 микрзоми са били съответно 27, 7,5 и 7,9  $\mu\text{mol/l}$ . Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4  $\mu\text{mol/l}$ . Следователно е възможно инхибиране на метирания 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 ( $K_i = 34,7 \mu\text{M}$ ). 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 основа на данните за отделяне на съединението(а) след перорален прием на доза белязан с  $^{14}\text{C}$  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 приетото 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 със същата дозировка (400 mg дневно). Данните от предварителния популяционен фармакокинетичен анализ при пациенти с ГИСТ показват, че три променливи (албумин, ЛБ 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 ЛБ 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.

#### Популяционна фармакокинетика

Данните от популяционния 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  $\text{mg/m}^2/\text{ден}$  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  $\text{mg/m}^2/\text{ден}$  е показало 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

Въз основа на сборен популяционен 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/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> 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 трансминазите и леко понижени 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  $\leq 20$  mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от  $\geq 30$  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  $\leq 20$  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 F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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  $\geq 100$  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  $\leq 30$  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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>.

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  $\geq 30$  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, парацитовидните 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

Все още не са изяснени механизмът 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

#### Капсулна обвивка

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

#### Масило

Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Пропиленгликол

### **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 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 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 могат да бъдат пуснати пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/808/021-040

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

Дата на първо разрешаване: 08 януари 2013 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

**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**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, с.п. 305  
CZ-74770 Орава - Комáров  
Чешка република

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

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, п. 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,  
Хърватска

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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ 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)**

Неприложимо



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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/1/12/808/001 20 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/002 60 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/003 60 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/004 120 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/005 120 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/006 180 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/007 20 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/008 60 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/009 60 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/010 120 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/011 120 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/012 180 x 1 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Teva 100 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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/1/12/808/013 30 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/014 30 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/015 90 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/016 90 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/017 30 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/018 30 x 1 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/019 90 филмирани таблетки  
EU/1/12/808/020 90 x 1 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Teva 400 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 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**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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**

**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/1/12/808/021	20 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/022	60 твърди капсули
EU/1/12/808/023	60 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/024	120 твърди капсули
EU/1/12/808/025	120 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/026	180 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/027	20 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/028	60 твърди капсули
EU/1/12/808/029	60 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/030	120 твърди капсули
EU/1/12/808/031	120 x 1 твърди капсули
EU/1/12/808/032	180 x 1 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Teva 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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Teva 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**

**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/1/12/808/033 30 твърди капсули  
EU/1/12/808/034 30 x 1 твърди капсули  
EU/1/12/808/035 90 твърди капсули  
EU/1/12/808/036 90 x 1 твърди капсули  
EU/1/12/808/037 30 твърди капсули  
EU/1/12/808/038 30 x 1 твърди капсули  
EU/1/12/808/039 90 твърди капсули  
EU/1/12/808/040 90 x 1 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 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 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 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Teva
3. Как да приемате Иматиниб Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Иматиниб Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Иматиниб Teva и за какво се използва

Иматиниб Teva 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 се използва за лечение на възрастни и деца при:**

- **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.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva инхибира растежа на тези клетки.

##### **Иматиниб Teva 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Гастро-интестинални 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 Тева 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 Тева или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Тева**

Иматиниб Тева 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 Тева**

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

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

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 Тева:

- 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 Тева 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 Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Тева, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

Възможно е да станете по-чувствителни към слънчевата светлина докато приемате Иматиниб Тева. Важно е да покривате изложените на слънце участъци от кожата и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF). Тези предпазни мерки са приложими и при деца.

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

Докато приемате Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

### **Други лекарства и Иматиниб Тева**

Трябва да кажете на 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 Тева, когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Тева по-слабо ефективен. Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Тева и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Тева 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 Тева**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Тева, тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Тева 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 Тева, 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 Иматииниб Тева да приемате

### Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматииниб Тева да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.
  - **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.

При лечение на ХМЛ и 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 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 Иматииниб Тева да давате на детето си. Количеството Иматииниб Тева 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 Иматииниб Тева

- **Приемайте Иматииниб Тева с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматииниб Тева.
- **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 Иматииниб Тева

Приемайте Иматииниб Тева всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Тева**

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 Тева**

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако приближава 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 Тева 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 Тева 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 костите и ставите (признаци на остеонекроза).
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус).
- 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).
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

**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 активизиране) 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 Тева или след като сте спрели приема на Иматиниб Тева.
- 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.**

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

- Кашлица, течащ или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещане се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;
- Вирусна инфекция като херпес;
- Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
- По-често уриниране;
- Повишен апетит;
- Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
- Скованост в ставите и мускулите;
- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте Вашия лекар.**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Обърканост;
- Промяна на цвета на ноктите.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте 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.
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
- 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 Иматиинб Тева**

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 белези за подправяне.

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 Иматиинб Тева**

- Активното вещество е иматиинб (като мезилат).
- Всяка филмирана таблетка Иматиинб Тева съдържа 100 mg иматиинб (като мезилат).
- Другите съставки са: 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 Иматиинб Тева и какво съдържа опаковката**

Иматиинб Тева 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.

Иматиинб Тева 100 mg филмирани таблетки са в опаковки от 60 или 120 филмирани таблетки в блистери.

Иматиинб Тева 100 mg филмирани таблетки са в опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**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 Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Орава-Комаров  
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,  
Хърватска

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 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**  
AbZ-Pharma GmbH  
Tel: +49 73140205

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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>.

## Листовка: информация за пациента

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

#### 1. Какво представлява Иматиниб Teva и за какво се използва

Иматиниб Teva 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 се използва за лечение на възрастни и деца при:**

- **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.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva инхибира растежа на тези клетки.

##### **Иматиниб Teva 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Гастро-интестинални 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 Тева 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 Тева или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Тева

Иматиниб Тева 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 Тева

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

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

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 Тева:

- 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 инфекцията с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Тева 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 Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Тева, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

Възможно е да станете по-чувствителни към слънчевата светлина докато приемате Иматиниб Тева. Важно е да покривате изложените на слънце участъци от кожата и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF). Тези предпазни мерки са приложими и при деца.

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

Докато приемате Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

### **Други лекарства и Иматиниб Тева**

Трябва да кажете на 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 Тева, когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Тева по-слабо ефективен. Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Тева и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Тева 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 Тева**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Тева, тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Тева 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 Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Тева, 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 Тева да приемате

### Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматиниб Тева да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно.
  - **600 mg**, които се приемат като 1 таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg или като 1 ½ таблетки от 400 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно.

При лечение на ХМЛ и 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 една таблетка сутрин и втората таблетка вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 1 таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg или като 1 ½ таблетки от 400 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 **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате за ДФСП:**  
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 Тева да давате на детето си. Количеството Иматиниб Тева 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 Тева

- **Приемайте Иматиниб Тева с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Тева.
- **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 Иматиинб Тева**

Приемайте Иматиинб Тева всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиинб Тева**

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 Иматиинб Тева**

- Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага след като си спомните. Все пак, ако приближава 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. Иматиинб Тева 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. Иматиинб Тева 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 костите и ставите (признаци на остеонекроза).
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус).



- 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).
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

**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 Тева или след като сте спрели приема на Иматиниб Тева.
- 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.**

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

- Кашлица, течашц или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещашо се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;
- Вирусна инфекция като херпес;
- Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
- По-често уриниране;
- Повишен апетит;
- Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
- Скованост в ставите и мускулите;

- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте Вашия лекар.**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Обърканост;
- Промяна на цвета на ноктите.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте 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.
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
- 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 Иматиинб Тева

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 белези за подправяне.

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 Иматиинб Тева

- Активното вещество е иматиинб (като мезилат).
- Всяка филмирана таблетка Иматиинб Тева съдържа 400 mg иматиинб (като мезилат).
- Другите съставки са: 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 Иматиинб Тева и какво съдържа опаковката

Иматиинб Тева 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.

Иматиинб Тева 400 mg филмирани таблетки са в опаковки от 30 или 90 филмирани таблетки в блистери.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**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 Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Орава-Комаров  
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,  
Хърватска

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 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**  
AbZ-Pharma GmbH  
Tel: +49 73140205

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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>.

## Листовка: информация за пациента

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

#### 1. Какво представлява Иматиниб Teva и за какво се използва

Иматиниб Teva 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 се използва за лечение на възрастни и деца при:

- **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.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva инхибира растежа на тези клетки.

#### Иматиниб Teva 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Гастро-интестинални 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 Тева 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 Тева или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Тева**

Иматиниб Тева 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 Тева**

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

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

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 Тева:

- 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 Тева 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 Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Тева, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

Възможно е да станете по-чувствителни към слънчевата светлина докато приемате Иматиниб Тева. Важно е да покривате изложените на слънце участъци от кожата и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF). Тези предпазни мерки са приложими и при деца.

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

Докаато приемате Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

### **Други лекарства и Иматиниб Тева**

Трябва да кажете на 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 Тева, когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Тева по-слабо ефективен. Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Тева и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Тева 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 Тева**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Тева, тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Тева 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 Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Тева, 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 Иматиноб Тева да приемате

### Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматиноб Тева да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.
  - **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.

При лечение на ХМЛ и 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 заДФСП:**  
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 Иматиноб Тева да давате на детето си. Количеството Иматиноб Тева 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 Иматиноб Тева

- **Приемайте Иматиноб Тева с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиноб Тева.
- **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 Иматиноб Тева

Приемайте Иматиноб Тева всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекарят.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Тева**

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 Тева**

- 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 Тева 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 Тева 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 костите и ставите (признаци на остеонекроза).
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус).
- 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).
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

**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 Тева или след като сте спрели приема на Иматиниб Тева.
- 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.**

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

- Кашлица, течащ или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещане се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;
- Вирусна инфекция като херпес;
- Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
- По-често уриниране;
- Повишен апетит;
- Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
- Скованост в ставите и мускулите;
- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте Вашия лекар.**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Обърканост;
- Промяна на цвета на ноктите.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте 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.
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
- 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 Иматиинб Тева**

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 белези за подправяне.

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 Иматиинб Тева**

- Активното вещество е иматиинб (като мезилат).
- Всяка твърда капсула Иматиинб Тева съдържа 100 mg иматиинб (като мезилат).
- Другите съставки са: манитол, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден, безводен. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172) и червен железен оксид (E172). Масилото съдържа шеллак, железен оксид, черен (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда Иматиинб Тева и какво съдържа опаковката**

Иматиинб Тева 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.

Иматиинб Тева 100 mg твърди капсули са в опаковки от 60 или 120 твърди капсули в блистери. Иматиинб Тева 100 mg твърди капсули са в опаковки от 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**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 Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Орава-Комаров  
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,  
Хърватска

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 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**  
AbZ-Pharma GmbH  
Tel: +49 73140205

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117



**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>.

## Листовка: информация за пациента

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

#### 1. Какво представлява Иматиниб Teva и за какво се използва

Иматиниб Teva 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 се използва за лечение на възрастни и деца при:

- **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.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Teva инхибира растежа на тези клетки.

#### Иматиниб Teva 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен 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 инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.

- **Гастро-интестинални 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 Тева 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 Тева или защо Ви е изписано това лекарство, обърнете се към Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Тева**

Иматиниб Тева 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 Тева**

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

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

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 Тева:

- 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 Тева 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 Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Тева, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

Възможно е да станете по-чувствителни към слънчевата светлина докато приемате Иматиниб Тева. Важно е да покривате изложените на слънце участъци от кожата и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF). Тези предпазни мерки са приложими и при деца.

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

Докаато приемате Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева може да се развиват по-бавно от нормалния растеж. Лекарят ще контролира растежа при редовните посещения.

### **Други лекарства и Иматиниб Тева**

Трябва да кажете на 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 Тева когато се приемат едновременно. Те може да усилят или да намалят ефекта, дори да доведат до повишаване на нежеланите реакции или да направят Иматиниб Тева по-слабо ефективен. Иматиниб Тева 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 Тева 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 Тева по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят се съветват да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Иматиниб Тева и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- Пациенти, които се притесняват относно тяхната способност да имат деца, докато приемат Иматиниб Тева 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 Тева**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Тева, тъй като страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Тева 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 Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не спирайте приема на Иматиниб Тева, 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 Тева да приемате

### Употреба при възрастни

Вашият лекар ще ви каже точно колко таблетки Иматиниб Тева да приемате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**  
В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
  - **400 mg**, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно.
  - **600 mg**, които се приемат като 1 капсула от 400 mg плюс 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.

При лечение на ХМЛ и 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 една капсула сутрин и една капсула вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 1 капсула от 400 mg плюс 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 за ДФСР:**  
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 Иматиниб Тева да давате на детето си. Количеството Иматиниб Тева 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 Тева

- **Приемайте Иматиниб Тева с храна.** Това ще Ви предпази от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб Тева.
- **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 Тева

Приемайте Иматиниб Тева всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекаря.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Тева**

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 Тева**

- 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 Тева 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 Тева 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 костите и ставите (признаци на остеонекроза).
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус).
- 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).
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

**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 Тева или след като сте спрели приема на Иматиниб Тева.
- 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.**

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

- Кашлица, течащ или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещане се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;
- Вирусна инфекция като херпес;
- Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
- По-често уриниране;
- Повишен апетит;
- Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
- Скованост в ставите и мускулите;
- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте Вашия лекар.**



**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Обърканост;
- Промяна на цвета на ноктите.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте 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.
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
- 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 Иматиинб Тева**

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 белези за подправяне.

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 Иматиинб Тева**

- Активното вещество е иматиинб (като мезилат).
- Всяка твърда капсула Иматиинб Тева съдържа 400 mg иматиинб (като мезилат).
- Другите съставки са: манитол, кросповидон, магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден, безводен. Капсулата е съставена от желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172) и червен железен оксид (E172). Масилото съдържа шеллак, железен оксид, черен (E172) и пропиленгликол.

### **Как изглежда Иматиинб Тева и какво съдържа опаковката**

Иматиинб Тева 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.

Иматиинб Тева 400 mg твърди капсули са в опаковки от 30 или 90 твърди капсули в блистери. Иматиинб Тева 400 mg твърди капсули са в опаковки от 30x1 или 90x1 твърди капсули в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**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 Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, с.р. 305  
74770 Орава-Комаров  
Чешка република

TEVA PHARMA, S.L.U.  
С/С, п. 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,  
Хърватска

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 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**  
AbZ-Pharma GmbH  
Tel: +49 73140205

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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>.