

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Тева Фарма 100 mg филмирани таблетки
Imatinib Teva Pharma 100 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150006
Разрешение №	72210 / 12-06-2026
ВГ/МА/МР	/
Освобождение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб (imatinib) (като мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Иматиниб Тева Фарма 100 mg филмирани таблетки са тъмножълти до кафеникаво-оранжеви, кръгли, филмирани таблетки с делителна линия от едната страна. Таблетките имат отпечатани "IT" и "1" от всяка страна на делителната линия.

Таблетката може да бъде разделяна на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Тева Фарма е показан за лечение на:

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl) (Ph+) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костномозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph+ 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 за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph+ ОЛЛ), заедно с химиотерапия.
- възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ ОЛЛ като монотерапия
- възрастни пациенти с миелодиспластични/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ) свързани с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).
- възрастни пациенти с авансирал хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFR α .

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

Иматиниб Тева Фарма е показан за:

- лечение на възрастни пациенти с положителни за Kit (CD 117) неподлежащи на резекция и/или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ);
- адювантно лечение на възрастни пациенти, които са със значителен риск за рецидив след резекция на Kit (CD117)-положителен ГИСТ. Пациенти с нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да провеждат адювантно лечение.
- лечението на възрастни пациенти с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.



При възрастни и педиатрични пациенти, ефективността на иматиниб се основава на общата степен на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия при 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 пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ и ДФСП и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ, свързани с генни пренареждания на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, липсват контролирани изпитвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични злокачествени заболявания и злокачествени саркоми, според изискванията.

За дози от 400 mg и повече (вж. препоръките за дозиране по-долу) се предлага таблетка от 400 mg.

Предписаната доза трябва да се прилага перорално по време на ядене и с голяма чаша вода, за да се минимизира риска от стомашно-чревно дразнене. Дози от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат един път дневно, докато дневна доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

За пациенти, които не могат да преглътнат филмираните таблетки, таблетките може да бъдат разтворени в чаша негазирана вода или ябълков сок. Нужният брой таблетки трябва да се постави в подходящо количество напитка (приблизително 50 ml за 100 mg таблетка, и 200 ml за 400 mg таблетка) и да се разбъркат с лъжичка. Суспензията трябва да се изпие незабавно след пълното разтваряне на таблетката(ите).

Дозировка за ХМЛ при възрастни пациенти

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчителната доза Иматиниб Тева Фарма е 400 mg/ден. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти < 15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв < 20%, тромбоцити > 100 x 10⁹/l.

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчителната доза Иматиниб Тева Фарма е 600 mg/ден. 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 (осигурявайки < 30% бласти), базофили в периферната кръв ≥ 20%, тромбоцити < 100 x 10⁹/l независимо от лечението.

Препоръчителната доза иматиниб е 600 mg/ден за възрастни пациенти в бластна криза. Бластната криза се определя като бластни форми ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларна болест, различна от хепатоспленомегалия.

Продължителност на лечението: В клинични изпитвания, лечението с иматиниб продължава до прогресия на болестта. Ефектът от спиране на лечението след постигане на пълен цитогенетичен отговор не е бил проучен.

Повишаване на дозата от 400 mg до 600 mg или 800 mg при пациенти със заболяване в хронична фаза или от 600 mg до максимум 800 mg (приложени като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на акцелерация или с бластна криза може да се прецени при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежки несвързани с левкемия неутропения и тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на болестта (по всяко време); невъзможност да се постигне задовителен хематологичен отговор след най-малко 3 месеца лечение; неуспех в постигането на цитогенетичен отговор след 12 месеца лечение; или загуба на предходно постигнат хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани след постигане на



дозата поради възможността за повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции при по-високи дози.

Дозировка за ХМЛ при педиатрични пациенти

Дозирането при деца трябва да бъде на базата на телесната повърхност (mg/m^2). Дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно е препоръчителна за деца в хронична фаза на ХМЛ и напреднала фаза на ХМЛ (да не се надвишава дневна доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като доза един път дневно или алтернативно дневната доза да се раздели на две приложения – едно сутрин и едно вечер. Препоръката за дозиране понастоящем се базира на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Няма опит с деца с лечение на деца на възраст под 2 години.

Повишение на дозата от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно на $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно (да не се надвишава обща доза от 800 mg) може да се прецени при деца при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежки несвързани с левкемия неутропения и тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на болестта (по всяко време); невъзможност да се постигне задоволителен хематологичен отговор след най-малко 3 месеца лечение; неуспех в постигането на цитогенетичен отговор след 12 месеца лечение; или загуба на предходно постигнат хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани след повишаване на дозата поради възможността за повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции при по-високи дози.

Дозировка при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ

Препоръчителната доза иматиниб е $600 \text{ mg}/\text{ден}$ за възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Хематологични експерти в лечението на това заболяване трябва да наблюдават лечението през всичките му фази.

Схема на лечение: На базата на съществуващите данни, иматиниб е доказано ефективен и безопасен, когато се прилага по $600 \text{ mg}/\text{ден}$ в комбинация с химиотерапия във фазите на индукция, на консолидация и на поддръжка от химиотерапия (вж. точка 5.1) при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ. Продължителността на лечението с иматиниб може да варира според избраната програма за лечение, но по принцип по-продължителното приложение на иматиниб дава по-добри резултати.

За възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна Ph+ОЛЛ монотерапията с иматиниб $600 \text{ mg}/\text{ден}$ е безопасна, ефективна и може да се дава до появата на прогресия на болестта.

Дозировка за Ph+ ОЛЛ при педиатрични пациенти

Дозировката при деца трябва да бъде на базата на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно за деца с Ph+ ОЛЛ (да не се надвишава обща доза от 600 mg).

Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчителната доза иматиниб е $400 \text{ mg}/\text{ден}$ за възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

Продължителност на лечението: В единственото клинично изпитване, проведено до сега, лечението с иматиниб е било продължено до появата на прогресия на болестта (вж. точка 5.1). Към момента на анализа, продължителността на лечението е с медиана от 47 месеца (24 дни – 60 месеца).

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчителната доза иматиниб е $100 \text{ mg}/\text{ден}$ за възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Може да се прецени повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценките показват незадоволителен отговор на лечението.

Лечението трябва да продължи докато пациентът продължи да има полза.



Дозировка при ГИСТ

Препоръчителната доза Иматиниб Тева Фарма е 400 mg/ден за възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични злокачествени ГИСТ.

Ограничени са данните за ефекта на повишаване на дозата от 400 mg на 600 mg или 800 mg при пациенти, прогресиращи при по-ниската доза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението: В клинични изпитвания с пациенти с ГИСТ, лечението с иматиниб продължава до прогресия на болестта. Към момента на анализа, медианата на продължителността на лечението е 7 месеца (7 дни до 13 месеца). Ефектът от спирането на лечението след постигане на отговор не е бил проучен.

Препоръчителната доза Иматиниб Тева Фарма е 400 mg/ден за адювантно лечение на възрастни пациенти след резекция на ГИСТ. Оптималната продължителност на лечението още не е установена. Продължителността на лечението в клинични изпитвания в подкрепа на това показание, е 36 месеца (вж. точка 5.1).

Дозировка при ДФСП

Препоръчителната доза иматиниб е 800 mg/ден за възрастни пациенти с ДФСП.

Корекция на дозата за нежелани лекарствени реакции

Нехематологични нежелани лекарствени реакции

Ако се развие тежка нехематологична нежелана лекарствена реакция при употреба на иматиниб, лечението трябва да бъде спряно до отминаването ѝ. След това лечението може да бъде възобновено както е уместно в зависимост от началната тежест на събитието.

Ако се развие повишение на билирубина > 3 x на горната нормална граница за лечебното заведение (IULN) или на чернодробните трансаминази > 5 x IULN, иматиниб трябва да се спре до връщане на билирубина към $< 1,5$ x IULN и нивото на трансаминазите до $< 2,5$ x IULN. След това лечението с иматиниб може да бъде продължено при намалена дневна доза. При възрастни дозата трябва да се намали от 400 mg на 300 mg или от 600 mg на 400 mg или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m²/ден.

Хематологични нежелани лекарствени реакции

Намаление на дозата или спиране на лечението за тежка неутропения и тромбоцитопения се препоръчват както е посочено в таблицата по-долу.

Корекция на дозата за неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	1. Спрете иматиниб докато ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Възобновете лечението с иматиниб в предишната доза (т.е. тази преди тежката нежелана лекарствена реакция).
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (при доза 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	1. Спрете иматиниб докато ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Възобновете лечението с иматиниб в предишната доза (т.е. тази преди тежката нежелана лекарствена реакция). 3. При поява отново на ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$, повторете стъпка 1 и възобновете иматиниб при намалена доза от 300 mg.
Педиатрична хронична фаза на	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ и/или тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$	1. Спрете иматиниб докато ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9/l$.



ХМЛ (при доза 340 mg/m ²)		- Възобновете лечението с иматиниб в предишната доза (т.е. тази преди тежката нежелана лекарствена реакция). - При поява отново на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете иматиниб при намалена доза от 260 mg.
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ ОЛЛ (начална доза 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	- Проверете дали има цитопения свързана с левкемията (костно-мозъчен аспират или биопсия). - Ако цитопенията не е свързана с левкемията, намалете дозата иматиниб до 400 mg. - Ако цитопенията персистира 2 седмици, намалете още до 300 mg. Ако цитопенията персистира 4 седмици и продължава да не е във връзка с левкемията, спрете иматиниб до ANC ≥ 1 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 20 x 10⁹/l, след което възобновете лечението при 300 mg.
Педиатрична ускорена фаза ХМЛ и бластна криза (начална доза 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	- Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (аспират или биопсия костен мозък). - Ако цитопенията не е свързана с левкемията, намалете дозата иматиниб до 260 mg/m². - Ако цитопенията персистира 2 седмици, намалете още до 200 mg/m². - Ако цитопенията персистира 4 седмици и продължава да не е свързана с левкемията, спрете иматиниб до ANC ≥ 1 x 10⁹/l и тромбоцити ≥ 20 x 10⁹/l, след това започнете отново лечението при 200 mg/m².
ДФСП (при доза 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l ^a	- Спрете иматиниб докато ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. - Възобновете лечението с иматиниб в доза 600 mg. - При поява отново на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете иматиниб при намалена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен брой неутрофили ^a появява се след най-малко един месец лечение		

Специални популации

Педиатрична популация

Няма опит с деца с ХМЛ на възраст под 2 години и с Ph+ОЛЛ на възраст под 1 година (вж. точка 5.1). Все още опитът при деца с МДС/МПЗ, ДФСП и ХЕС/ХЕЛ е много ограничен.

Безопасността и ефикасността на иматиниб при деца с МДС/МПЗ, ДФСП и ХЕС/ХЕЛ на възраст под 18 години не е била установена в клинични изпитвания. Публикуваните за момента данни са обобщени в точка 5.1, но не може да се прави препоръка за дозировката.

Чернодробна недостатъчност

Иматиниб се метаболизира основно в черния дроб. Пациенти с лека, умерена или тежка чернодробна дисфункция трябва да получат минималната препоръчителна доза от 400 mg дневно. Дозата може да бъде намалена, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).



Класификация на чернодробна дисфункция:

Чернодробна дисфункция	Чернодробни функционални изследвания
Лека	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да бъде нормална или < ULN, ако общият билирубин е > ULN)
Умерена	Общ билирубин: > 1,5-3,0 ULN AST: всякаква стойност
Тежка	Общ билирубин: > 3-10 ULN AST: всякаква стойност
ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение AST = аспартат аминотрансфераза	

Бъбречна недостатъчност

Пациенти с бъбречна дисфункция или на диализа трябва да получат минималната препоръчителна доза 400 mg дневно като начална доза. При тези пациенти обаче е препоръчително повишено внимание. Дозата може да бъде намалена, ако не се понася. Ако се понася, дозата може да бъде повишена при липса на ефикасност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на иматиниб не е специално проучвана при пациенти в старческа възраст. Не са наблюдавани възрастово свързани фармакокинетични разлики при възрастни пациенти в клинични изпитвания, с включени над 20% от пациентите на възраст 65 и повече години. Не се налагат специфични препоръки за дозировката при пациенти в старческа възраст.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато иматиниб се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съществува потенциал за лекарствени взаимодействия. Вниманието се изисква при приемането на иматиниб заедно с протеазни инхибитори, азолови противогъбични, определени макролиди (вж. точка 4.5), CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, гепфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) може значително да намалят експозицията на иматиниб, потенциално увеличавайки риска от терапевтичен неуспех. Поради това, едновременната употреба на силни индуктори на CYP3A4 и иматиниб трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

Има съобщения за клинични случаи на хипотиреоидизъм при пациенти с тиреоидектомия на заместващо лечение с левотироксин при лечение с иматиниб (вж. точка 4.5). Нивата на тиреоиден стимулиращ хормон (ТСХ) при такива пациенти трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани.

Хепатотоксичност

Метаболизмът на иматиниб е главно чернодробен, а само 13% от екскрецията е през бъбреците. При пациенти с чернодробна дисфункция (лека, умерена или тежка), броят на клетките в периферията на кръвта и чернодробните ензими трябва внимателно да се наблюдават (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се



отбележи, че ГИСТ пациентите може да имат чернодробни метастази, които биха могли да доведат до чернодробно увреждане.

Случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза, са били наблюдавани при иматиниб. Когато иматиниб се комбинира с висока доза химиотерапевтични схеми, е установено нарастване на сериозните чернодробни реакции. Чернодробната функция трябва да бъде внимателно наблюдавана при обстоятелство, когато иматиниб се комбинира с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че се свързват с чернодробна дисфункция (вж. точки 4.5 и 4.8).

Задръжка на течност

Има съобщения за поява на тежка задръжка на течност (плеврален излив, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) при приблизително 2,5% от новодиагностицираните пациенти с ХМЛ, приемащи иматиниб. Поради това е силно препоръчително при тези пациенти редовно да бъде измервано теглото. Неочаквано бързото повишаване на теглото трябва да бъде внимателно проучено и ако е необходимо да се предприемат необходимите поддържащи и терапевтични мерки. В клинични изпитвания се наблюдава повишена честота на тези събития при пациенти в старческа възраст и такива с предходна анамнеза за сърдечно заболяване. Поради това внимателно трябва да се подхожда при пациенти със сърдечна дисфункция.

Пациенти със сърдечно заболяване

Пациенти със сърдечно заболяване, рискови фактори за сърдечна недостатъчност или анамнеза за бъбречна недостатъчност трябва да бъдат внимателно наблюдавани, и всеки пациент с прояви или симптоми на сърдечна или бъбречна недостатъчност трябва да бъде оценен 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 дегрануляция при започване на лечение с иматиниб. Съобщава се, че състоянието е обратимо при приложение на системни стероиди, мерки за поддържане на циркулацията и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечни нежелани лекарствени реакции се съобщават нечесто при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск от терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

Миелодиспластичните/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания може да се свързват с високи нива на еозинофилите. Поради това трябва да се прецени извършването на оценка от специалист кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациенти с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофили, преди да бъде приложен иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън норма, проследете заедно със специалист кардиолог и може да се обсъди в началото на лечението профилактичната употреба на системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) една до две седмици едновременно с прилагането на иматиниб.

Стомашно-чревен кръвоизлив

При проучване на пациенти с неподлежащ на резекция/или метастатичен ГИСТ, са докладвани както стомашно-чревни, така и вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). На база на наличните данни, не са установени предразполагащи фактори (като размер на тумора, локализация на тумора, коагулационни нарушения), които поставят пациентите с ГИСТ при по-висок риск от някой от двата вида кръвоизливи. Тъй като повишената васкуларизация и склонността към кървене са част от естествения клиничен ход на ГИСТ, при всички пациенти трябва да се прилагат стандартните практики и процедури за мониториране и лечение на кръвоизлив.

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 преустановяването на лечението с Иматиниб Тева Фарма.



Синдром на туморен лизис

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

Тромботична микроангиопатия

BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при Иматиниб Тева Фарма (вж. точка 4.8). Ако при пациенти на лечение с Иматиниб Тева Фарма, 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 Тева Фарма не трябва да се подновява.

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 Тева Фарма, 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 консултирани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб Тева Фарма, 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).

Лабораторни изследвания

Редовно по време на лечението трябва да се изследва пълна кръвна картина. Лечението на пациенти с ХМЛ с иматиниб се свързва с неутропения или тромбоцитопения. Появата обаче на тези цитопении е вероятно свързана със стадия на лекуваната болест и те са по-чести при пациенти с ускорена фаза на ХМЛ или бластна криза в сравнение с пациентите с ХМЛ в хронична фаза. Лечението с иматиниб може да бъде прекратено или дозата да бъде намалена, както се препоръчва в точка 4.2.

Чернодробната функция (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза) трябва да се наблюдават редовно при пациенти, получаващи иматиниб.

При пациенти с увредена бъбречна функция, плазмената експозиция на иматиниб изглежда по-висока от тази при пациенти с нормална бъбречна функция, вероятно поради повишението в плазмата на нивото на алфа-кисел гликопротеин (AGP), един иматиниб-свързващ протеин, при тези пациенти. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да получават минимална начална доза. Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да се лекуват внимателно. Дозата може да бъде намалена, ако не се понася (вж. точки 4.2 и 5.2).

Продължителното лечение с иматиниб може да се свързва с клинично значимо понижение на бъбречната функция. Поради това, бъбречната функция трябва да се оценява преди започване на лечението с иматиниб и да се наблюдава непрекъснато по време на лечението, като особено внимание се обърне на тези пациенти, които показват рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако се наблюдава бъбречна дисфункция, трябва да се назначи подходящо поведение и лечение в съответствие със стандартните насоки за лечение.



Педиатрична популация

Има съобщения за забавяне на растежа при деца и подрастващи при лечение с иматиниб. В обсервационно проучване при педиатричната популация с CML се съобщава за статистически значимо понижаване (но с неясно клинично значение) при средните скорове на стандартното отклонение на височината след 12 и 24 месеца на лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Подобни резултати са наблюдавани в обсервационно проучване при педиатричната популация с ОЛЛ. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при деца, провеждащи лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Вещества, които потискат P450 изоензим CYP3A4 активността (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, талапревир, нелфинавир, боцепревир; азолови противогъбични, включително кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол; определени макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) биха могли да потиснат метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. Има значително повишение в експозицията на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб нарастват съответно 26% и 40%) при здрави участници, когато се прилага едновременно с висока доза кетоконазол (инхибитор на CYP3A4). Трябва да се внимава, когато се прилага иматиниб заедно с инхибитори от семейството на CYP3A4.

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

Вещества, които индуцират CYP3A4 активността (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) могат значително да намалят експозицията на иматиниб, потенциално увеличавайки риска от терапевтичен неуспех. Предходно многократно дозиране на рифампицин 600 mg последвано от еднократна доза 400 mg иматиниб, води до понижаване на C_{max} и AUC_(0-∞) с най-малко 54% и 74%, на съответните стойности без третиране с рифампицин. Подобни резултати се наблюдават при пациенти със злокачествени глиоми, третирани с иматиниб докато приемат ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб спада със 73% в сравнение с пациентите, които не са на EIAEDs. Едновременната употреба на рифампицин или други силни индуктори на CYP3A4 и иматиниб трябва да се избягва.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да бъдат променени от иматиниб

Иматиниб повишава средната C_{max} и AUC на симвастатин (CYP3A4 субстрат) съответно 2- и 3,5-кратно, което говори за потискане на CYP3A4 от иматиниб. Поради това се препоръчва иматиниб да се прилага внимателно заедно със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазоло-бензодиазепини, дихидропиридинови блокери на калциевите канали, определени HMG-CoA редуктазни инхибитори, т.е. статини и др.).

Поради известния повишен риск от кървене във връзка с употребата на иматиниб (напр. кръвоизлив), пациенти, при които се налага антикоагулантна терапия трябва да получават стандартен или с ниско молекулярно тегло хепарин, вместо кумаринови производни като варфарин.

In vitro иматиниб потиска цитохром P450 изоензим CYP2D6 активността в концентрации, подобни на тези, които повлияват върху CYP3A4 активността. Иматиниб 400 mg два пъти дневно има потискащ ефект върху CYP2D6-медиран метопрололов метаболизъм, като C_{max} и AUC на метопролол се повишават с приблизително 23% (90%CI [1,16-1,30]). Изглежда не се налага корекция на дозата, когато иматиниб се прилага едновременно с CYP2D6 субстрати, но е необходимо внимателно относно CYP2D6 субстрати с тесен терапевтичен прозорец, като метопролол. При пациентите, лекувани с метопролол, следва да се прецени клинично наблюдение.



In vitro, иматиниб потиска парацетамол О-глюкуронидирането с Ki стойност от 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Това потискане не се наблюдава *in vivo* след приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Повисоки дози иматиниб и парацетамол не са били проучвани.

Следва да се внимава при прилагане на високи дози иматиниб и парацетамол едновременно.

При пациенти с тиреоидектомия, получаващи левотироксин, плазмената експозиция на левотироксин може да бъде намалена при съпровождащо приложение на иматиниб (вж. точка 4.4). Поради това се препоръчва да се внимава. Механизмът на наблюдаваните взаимодействия обаче остава за момента неизвестен.

При Ph+ ALL пациенти, има клиничен опит от едновременно приложение на иматиниб и химиотерапия (вж. точка 5.1), но лекарствените взаимодействия между иматиниб и химиотерапевтичните схеми не са добре характеризирани. Нежеланите събития при иматиниб, т.е. хепатотоксичност, миелосупресия или други може да нараснат и има съобщения, че едновременно приложение с L-аспаргиназа би могло да се свързва с повишена хепатотоксичност (вж. точка 4.8). Поради това употребата на иматиниб в комбинация изисква специални предпазни мерки.

Иматиниб може да има потенциала да забави клирънса на метотрексат, особено когато метотрексат се използва във високи дози ($>500 \text{ mg/m}^2$). Препоръчва се повишено внимание, когато иматиниб се прилага съпътстващо с метотрексат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Тева Фарма.

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. Проучванията при животни обаче показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), а потенциалният риск за плода е неизвестен. Иматиниб не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай, на категорична необходимост. Ако се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Има ограничена информация за преминаването на иматиниб в кърмата. Проучванията с две кърмещи жени показват, че както иматиниб, така и неговия активен метаболит могат да попаднат в кърмата при хора. Проученото отношение кърма/плазма в отделен пациент е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболита, което предполага по-добро проникване на метаболита в кърмата. Като се има пред вид комбинираната концентрация на иматиниб и метаболита, както и максималното количество кърма приемано от кърмачето дневно, очакваната обща експозиция е твърде малка (~10% от терапевтичната доза). Тъй като обаче ефектите на експозиция на новороденото на ниска доза иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Тева Фарма.

Фертилитет

При неклинични проучвания фертилитетът на мъжки и женски плъхове не е бил засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Проучвания върху пациенти на иматиниб и неговия ефект върху фертилитета и гаметогенезата, не са били правени. Пациенти, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета, трябва да се консултират с техния лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да получат нежелани реакции като замаяване, замъглено зрение или сънливост по време на лечение с иматиниб. Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти с напреднали стадии на злокачествени заболявания могат да имат редица съпровождащи медицински състояния, които правят трудно определянето на причинността на нежеланите реакции, поради разнообразните симптоми свързани с подлежащото заболяване, неговото развитие, и едновременното приложение на много лекарствени продукти.

В клинични изпитвания с ХМЛ, спирането на лечението поради лекарствено свързани нежелани реакции, се наблюдава при 2,4% от новодиагностицираните пациенти, 4% от пациентите в късна хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон, 4% от пациентите в ускорена фаза след неуспешно лечение с интерферон и 5% от пациентите с бластна криза след неуспешно лечение с интерферон. При ГИСТ изпитваното лекарство е спряно поради лекарствено-свързани нежелани реакции при 4% от пациентите.

Нежеланите реакции са подобни при всички показания, с две изключения. Има повече миелосупресия при ХМЛ пациенти, отколкото при ГИСТ, което вероятно се дължи на подлежащото заболяване. При проучването на пациенти с неподлежащ на резекция и/или метастазирал ГИСТ, 7 (5%) от пациентите имат СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморен кръвоизлив (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Локализацията на гастроинтестиналния тумор може би е източника на гастроинтестинално кървене (вж. точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене може да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) лекарствено свързани нежелани реакции при двете групи са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, мигалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са честа находка във всички проучвания и се описват основно като периорбитален или на долните крайници оток. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да се повлияят с диуретици, други поддържащи мерки или чрез намаляване на дозата иматиниб.

Когато иматиниб се комбинира с висока доза химиотерапия при Ph+ ALL пациенти, се наблюдава преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване на трансаминазите и хипербилирубинемия. Като се има пред вид ограничаваната база с данни за безопасността, съобщените за момента нежелани събития при деца съответстват на добре познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ОЛЛ е много ограничена, макар че не са били открити нови съображения относно безопасността.

Различни нежелани реакции, като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото със или без повърхностен оток, общо се описват като „задръжка на течности“. Тези реакции обикновено могат да бъдат овладени като временно се спре лечението с иматиниб и с диуретици и други подходящи поддържащи мерки. Някои от тези реакции обаче може да бъдат сериозни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с комплексна клинична картина на плеврален излив, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Няма специални резултати за безопасност от педиатрични клинични изпитвания.

Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, отчетени като повече от изолиран случай, са изброени по-долу, по системно-органен клас и честота. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени с намаляваща сериозност, като се започне с най-честите.



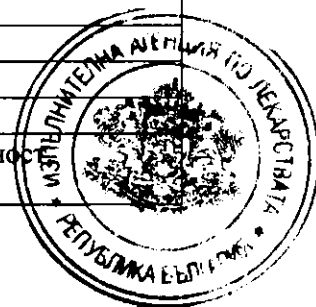
Нежеланите лекарствени реакции и техните честоти са отчетени в Таблица 1.

Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Инфекции и инфестации	
Нечести:	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония ¹ , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекция на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
Редки:	Гъбична инфекция
С неизвестна честота:	Реактивация на хепатит В*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки:	Синдром на туморен лизис
С неизвестна честота	Туморен кръвоизлив/ туморна некроза*
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Анафилактичен шок*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
Чести:	Панцитопения, фебрилна неутропения
Нечести:	Тромбоцитемия, лимфопения, костномозъчно потискане, еозинофилия, лимаденопатия
Редки:	Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	Анорексия
Нечести:	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, намален апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
Чести:	Безсъние
Нечести:	Депресия, понижено либидо, тревожност
Редки:	Състояние на объркване
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие ²
Чести:	Замайване, парестезия, нарушен вкус, хипоестезия
Нечести:	Мигрена, сънливост, синкоп, периферна невропатия, увредена памет, ишиас, синдром на непрекъснато движение на крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
Редки:	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, оптичен неврит
С неизвестна честота	Мозъчен оток*
Нарушения на окото	
Чести:	Оток на клепача, повишено сълзене, конюнктивален кръвоизлив, конюнктивит, сухо око, замъглено зрение
Нечести:	Очно дразнене, очна болка, орбитален оток, склерален кръвоизлив, ретинален кръвоизлив, блефарит, макуларен оток
Редки:	Катаракта, глаукома, папилоедем
С неизвестна честота	Витреално кръвене*
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Вертиго, тинитус, загуба на слух
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитации, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност ³ , белодробен оток
Редки:	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
С неизвестна честота	Перикардит*, сърдечна тампонада*



Съдови нарушения⁴	
Чести:	Зачервяване, кръвоизлив
Нечести:	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Рейно
С неизвестна честота	Тромбоза/ емболия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Задых, епистаксис, кашлица
Нечести:	Плеврален излив ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингит
Редки:	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
С неизвестна честота	Остра дихателна недостатъчност ¹¹ *, интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка ⁶
Чести:	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, запек, сухота в устата, гастрит
Нечести:	Стоматит, язви в устата, стомашно-чревен кръвоизлив ⁷ , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
Редки:	Колит, илеус, възпалително заболяване на червата
С неизвестна честота:	Илеус/ чревна обструкция*, стомашно-чревна перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Повишени чернодробни ензими
Нечести:	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
Редки:	Чернодробна недостатъчност ⁸ , чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
Чести:	Сърбеж, оток на лицето, суха кожа, еритема, алоpecia, ношни изпотявания, реакция на фоточувствителност
Нечести:	Пустулозен обрив, натъртване, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции, паникулит (вкл. еритема нодозум)
Редки:	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), промяна в цвета на ноктите, ангионевротичен оток, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пемфигус*
С неизвестна честота	Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопрофитрия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Мускулни спазми и крампи, костно-мускулна болка, включително мигалгия ⁹ , артралгия, костна болка ¹⁰
Чести:	Ставен оток
Нечести:	Ставна и мускулна скованост, остеонекроза*
Редки:	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
С неизвестна честота	Изоставане в растежа при деца*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишено често уриниране



С неизвестна честота	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гърдното зърно, уголемяване на гърдата, оток на скротума
Редки:	Хеморагично жълто тяло/хеморагична киста на яйчниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Задръжка на течност и оток, умора
Чести:	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, ригор
Нечести:	Гръдна болка, общо неразположение
Изследвания	
Много чести:	Повишено тегло
Чести:	Понижено тегло
Нечести:	Повишен кръвен креатинин, повишена кръвна креатинин фосфокиназа, повишена кръвна лактат дехидрогеназа, повишена кръвна алкална фосфатаза
Редки:	Повишена кръвна амилаза
* Тези видове реакции са съобщени главно от постмаркетинговия опит с иматиниб. Те включват спонтанни съобщения за единични случаи както и сериозни нежелани събития от незавършени проучвания, програми за разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и изследователски проучвания при неодобрен индикации. Тъй като тези реакции са съобщени при група с неопределена големина, невинаги е възможно достоверно да се изчисли тяхната честота или да се установи причинно-следствената връзка с прилагането на иматиниб. 1 Пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с ГИСТ. 2 Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ. 3 На база пациентогодини, сърдечните събития, в това число застойна сърдечна недостатъчност, по-често се наблюдават при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ. 4 Зачервяване има най-често при пациенти с ГИСТ, а кръвене (хематом, кръвоизлив) е най-често при пациенти с ГИСТ и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС). 5 Плеврален излив се наблюдава по-често при пациенти с ГИСТ 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 се наблюдават най-често при пациенти с ГИСТ. 8 Съобщава се за фатални случаи на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза. 9 През постмаркетинговия период е наблюдавана мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след прекратяването му. 10 Мускулно-скелетна болка и свързани събития се наблюдават по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ. 11 Има съобщения за фатални случаи при пациенти с напреднало заболяване, тежки инфекции, тежка неутропения и други сериозни съпътстващи заболявания.	

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).



Аномалии при лабораторни изследвания

Хематология

При ХМЛ, цитопениите, особено неутропения и тромбоцитопения, са непрекъсната находка при всички проучвания, като се предполага, че честота им по-висока при високи дози ≥ 750 mg (проучване фаза I). Появата на цитопении обаче е ясно зависима от стадия на болестта, честотата на стадий 3 или 4 неутропени ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) и тромбоцитопении (брой тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), които са между 4 и 6 пъти повече при бластни кризи и ускорена фаза (59-64% и 44-63% съответно за неутропения и тромбоцитопения) в сравнение с новодиагностицирани пациенти в хронична ХМЛ (16,7% неутропения и 8,9% тромбоцитопения). При новодиагностицирани хронична фаза ХМЛ степен 4 неутропения ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) и тромбоцитопения (брой тромбоцити $< 10 \times 10^9/l$) се наблюдават съответно при 3,6% и $< 1\%$ от пациентите. Средната продължителност на неутропеничните и тромбоцитопеничните епизоди обикновено е в границите съответно от 2 до 3 седмици и от 3 до 4 седмици. Тези събития обикновено могат да бъдат овладени или с намаляване на дозата, или с прекъсване на лечението с иматиниб, но в редки случаи водят до постоянно спиране на лечението. При педиатрични ХМЛ пациенти най-честите токсичности, които са наблюдавани, са степен 3 или 4 цитопении, включително неутропения, тромбоцитопения и анемия. Те обикновено се появяват в първите няколко седмици от лечението.

При проучването на пациенти с неподлежащ на резекция и/или метастазирал ГИСТ, анемия степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може да е била във връзка със стомашно-чревно или вътре туморно кървене поне при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а тромбоцитопения степен 3 при 0,7% от пациентите. Нито един пациент не е развил тромбоцитопения степен 4. Намаляването на броя на белите кръвни клетки (WBC) и неутрофилите се развива основно през първите шест седмици от лечението, като стойностите след това остават относително стабилни.

Биохимия

Тежко повишаване на трансаминазите ($< 5\%$) или билирубина ($< 1\%$) се наблюдава при ХМЛ пациенти и обикновено се овладява с намаляване на дозата или спиране (средната продължителност на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението се спира за постоянно поради чернодробни аномалии при по-малко от 1% от ХМЛ пациентите. При ГИСТ пациенти (проучване B2222) се наблюдават в 6,8% степен 3 или 4 ALT (аланин аминотрансфераза) повишения и в 4,8% степен 3 или 4 AST (аспартат аминотрансфераза) повишения. Повишенията на билирубин са под 3%.

Има случаи на цитолитичен и холестатичен хепатит и чернодробна недостатъчност; при някои от тях резултатът е бил фатален, включително един пациент 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът с дози, по-високи от препоръчителните терапевтични дози, е ограничен. Има съобщения в литературата за изолирани случаи на предозиране на иматиниб. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да се дава подходящо симптоматично лечение. Обикновено съобщенията за изхода от тези събития е „подобрен“ или „възстановен“. Събитията, наблюдавани в различните дозови диапазони, са следните:



Популация възрастни

1200 mg до 1600 mg (продължителност варира между 1 до 10 дни): Гадене, повръщане, диария, обрив, еритема, оток, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, намален апетит.

1800 mg до 3200 mg (до 3200 mg дневно за 6 дни): Слабост, миалгия, повишена креатинин фосфокиназа, повишен билирубин, стомашно-чревна болка.

6400 mg (еднократна доза): Има съобщение в литературата за един пациент с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, оток на лицето, понижен брой неутрофили, повишени трансминази.

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

Педиатрична популация

Едно 3-годишно момче приело еднократна доза от 400 mg е имало повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче с еднократна доза от 980 mg е имало намаление на бели кръвни клетки и диария.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да се проведе подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични продукти, BCR-ABL тирозин киназни инхибитори, АТС код: L01EA01

Механизъм на действие

Иматиниб е малка молекула, инхибитор на протеин-тирозин киназа, който потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназа (TK), както и на няколко рецептора TKs: Kit, рецепторът за стволов клетъчен фактор (SCF) кодиран от c-Kit прото-онкоген, дискоидин домейн рецепторите (DDR1 и DDR2), рецептора на колония стимулиращ фактор (CSF-1R) рецепторите алфа и бета за получен от тромбоцити растежен фактор (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб може да потиска и клетъчни събития, медирани при активирането на тези рецептор кинази.

Фармакодинамични ефекти

Иматиниб е протеин-тирозин киназен инхибитор, който силно потиска Bcr-Abl тирозин киназа на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* нива. Съединението селективно потиска пролиферацията и индуцира апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии, както и пресни левкозни клетки от положителни за Филадельфийска хромозома пациенти с ХМЛ и пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

In vivo съединението показва антитуморна активност като самостоятелен агент в животински модели, използващи Bcr-Abl положителни туморни клетки.

Иматиниб е също инхибитор на тирозин киназния рецептор за получен от тромбоцити растежен фактор (PDGF), PDGF-R, и фактор на стволовите клетки (SCF), c-Kit, и потиска медираните от PDGF и SCF клетъчни събития. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ), които експресират активизираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или на Abl протеин тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни съвместно участващи протеини или непрекъсната продукция на PDGF, са включени в патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСЛ. Иматиниб потиска сигнализирането и пролиферацията на клетки, водени от дисрегулиран PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се базира на общите нива на хематологичен и цитогенетичен отклик, преживяемостта без прогресия. Освен при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма



контролирани проучвания, които да показват клинична полза, като подобрене на свързаните със заболяването симптоми или повишена преживяемост.

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

При всички клинични проучвания 38-40% от пациентите са на възраст ≥ 60 години, а 10-12% от тях са на възраст ≥ 70 години.

Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти: Това фаза III проучване при възрастни пациенти сравнява или самостоятелното лечение с иматиниб или комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор – (CHR) на 6-тия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор ((MCgR) на 24-ия месец), загуба на отговор (загуба на CHR или MCgR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на иматиниб, пациентите са лекувани с доза 400 mg/ден. В рамото с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза на IFN от 5 MIU/m²/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20 mg/m²/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

Рандомизирани са общо 1 106 пациента- 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 ≥ 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 рамената на иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на втора линия на лечение с иматиниб е била 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като първа линия на лечение, средната получена дневна доза е била 406 ± 76 mg. Първичната крайна цел за ефективност на проучването е била свободната от прогресия преживяемост. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на (CHR) или (MCgR) или пациенти, не постигнали (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.

Table 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
Хематологичен отговор		
Честота на (CHR) n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Цитогенетичен отговор		
Голям отговор n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 36,7%]
Пълен CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен CyR n (%)	34 (6,1%)*	65 (11,8%)*



Молекулярен отговор**

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's exact test

** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби

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

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

Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1–35%), матък (36–65%) или минимален (66–95%). Големият отговор (0–35%) включва пълния и частичен отговор.

Критерии за голям молекулярен отговор: понижение в периферната кръв с ≥ 3 логаритмични единици на количество Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен анализ PCR на обратна транскриптаза в реално време) спрямо стандартизирано изходно ниво.

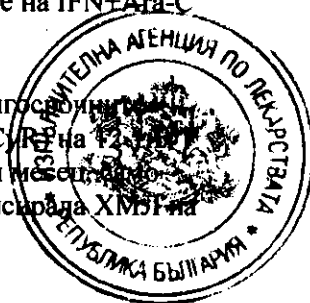
Степента на постигане на пълен хематологичен отговор, голям цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор на първа линия на терапия е била оценявана по метода на Kaplan-Meier, при който пациентите, не отговорили на лечението са били отстранени от анализа към датата на последния преглед. Използвайки 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 MCyR, 15 (2,7%) загуба на CHR или повишаване 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 + Aга-C, от които 130 са настъпили по време на първа линия терапия с IFN+Aga-C.

Процентът 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 рамото с иматиниб и 60,6% в контролното рамо ($p < 0,001$). 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+Aga-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4% (83, 90) спрямо 83,3% (80, 87) в рандомизирани групи на иматиниб и IFN+Aga-C, съответно ($p = 0,073$, log-rank test). Тази крайна точка на "време до събитие" е силно повлияна от високата степен на преминаване на пациенти от IFN+Aga-C 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 фаза III проучване, използващо IFN+Aga-C ($n = 325$) в същата дозировка. При този ретроспективен анализ се доказва превъзходството на иматиниб пред IFN+Aga-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+Aga-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 CCyR (PCR на 12-ия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, 81% от пациентите без MCyR на 12-ия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на



84-тия месец ($p < 0,001$ общо, $p = 0,25$ между CCyR и PCyR). При пациентите с понижаване в Bcr-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-те 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 гастроинтестинални кръвоизливи, конюнктивити и повишаване на трансаминазите 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 и 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.

Променливата за 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 изчисления 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%) получават предходна химиотерапия за лечение или на ускорена фаза, или на бластна криза („предходно лекувани пациенти“) докато 165 (63%) не са лекувани („нелекувани пациенти“). Първите 37 пациенти започват на 400 mg, протоколът впоследствие е променен с допускане на по-висока доза за останалите 223 пациенти, започнали на 600 mg.

Основната променлива за ефикасност е честотата на хематологични отговори, отчитана или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия или връщане към хронична фаза на ХМЛ, като се използват същите критерии, както при проучването във фазата на акцелерация. В това проучване 31% от пациентите постигат хематологичен отговор (36% от предходно нелекуваните пациенти и 22% от предходно лекуваните пациенти). Честотата на отговор е също по-висока при пациентите на 600 mg (33%) в сравнение с тези на 400 mg (16%, $p = 0,0220$). Текущата оценка на средната преживяемост при предходно нелекуваните и лекувани пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.



Лимфоидна бластна криза: ограничен брой пациенти са включени в проучване от I фаза (n=10). Честотата на хематологичен отговор е 70% с продължителност 2-3 месеца.

Таблица 3 Отговори 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 _{95%})		
Хематологичен отговор ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (CHR)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза (RTC)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%

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

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 BM $< 5\%$ и без екстрамедуларно засягане]

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

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

BM = костен мозък, PB = периферна кръв

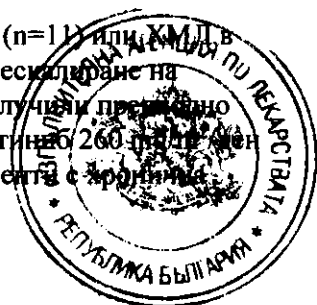
² Критерии за цитогенетичен отговор:

Големият отговор включва едновременно пълния и частичния отговор: пълен (0% Ph+ метафазни пластинки), частичен (1–35%)

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

Педиатрична популация

Общо 26 педиатрични пациенти на възраст < 18 години с хронична фаза на ХМЛ (n=11) или ХМЛ в бластна криза, или Ph+ остри левкози (n=15) са включени в изпитване от фаза I с ескалиране на дозата. Това е популация от много предходно лекувани пациенти, като 46% са получавали предишно BMT и 73% химиотерапия с много продукти. Пациентите са лекувани с дози иматиниб 260 mg/m²/ден (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациенти с хронична



фаза на ХМЛ и разполагащи с цитогенетични данни, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен отговор, за честота на МСyR от 77%.

Общо 51 педиатрични пациенти с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, многоцентрово, с едно рамо изпитване от фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m²/ден, без прекъсване при липса на ограничаваща дозирането токсичност. Лечението с иматиниб индуцира бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични ХМЛ пациенти с CHR от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на CHR се съпровожда с развитието на пълен цитогенетичен отговор (CCyR) от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. Освен това частичен цитогенетичен отговор (PCyR) се наблюдава при 16% за МСyR от 81%. Повечето от пациентите, които постигат CCyR развиват CCyR между месец 3 и 10 при средно време до отговора на базата на оценка по Kaplan-Meier 5,6 месеца.

Европейската агенция по лекарствата е отменила задължението за предоставяне на резултати от проучвания с иматиниб при всички подгрупи от педиатричната популация с хронична миелоидна левкемия положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl транслокация) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Клинични проучвания при Ph+ ОЛЛ

Новодиагностицирана Ph+ ОЛЛ: В контролирано проучване (ADE10) на иматиниб с/у химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст 55 и повече години, използваният като монотерапия иматиниб индуцира значително по-висока честота на пълен хематологичен отговор от химиотерапията (96,3% с/у 50%; p=0,0001). Когато спасителна терапия с иматиниб е приложена на пациенти, които не отговарят или отговарят слабо на химиотерапия, се стига до пълен хематологичен отговор при 9 пациенти (81,8%) от 11. Този клиничен ефект се свързва с по-висока редукция на bcr-abl транскрипти при лекуваните с иматиниб пациенти, в сравнение с рамото на химиотерапия след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидираща химиотерапия (вж. Таблица 4) след индукция, а нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена в седмица 8. Както се очаква според дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без проява на болестта или общата преживяемост, независимо че пациентите с пълен молекулярен отговор и оставащи с минимална остатъчна болест са били с по-добър резултат по отношение както на продължителността на ремисията (p=0,01), така и на преживяемостта без проява на болестта (p=0,02).

Наблюдаваните резултати при 211 новодиагностицирани Ph+ ОЛЛ пациенти в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01) съответстват на резултатите описани по-горе. Иматиниб в комбинация с индукционна химиотерапия (вж. Таблица 4) води до пълен хематологичен отговор при 93% (147 от 158 годни за оценка пациенти) и до съществен цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 годни за оценка пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 годни за оценка пациенти). Преживяемостта без проява на болестта (DFS) и общата преживяемост (OS) постоянно надвишават 1 година и са супериорни по отношение на историческите контроли (DFS p<0,001; OS p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 Схеми на химиотерапия, използвани в комбинация с иматиниб

Проучване ADE10	
Предварителна фаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисия	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 ч) ден 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидиращо лечение I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² перорално, дни 1-20
Консолидиращо лечение II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ч), дни 1-5;



	VM26 60 mg/m ² i.v. (1 ч), дни 1-5
Проучване AAU02	
Индукционно лечение (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m ² i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., дни 1, 8; преднизон 60 mg/m ² перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 ч i.v.(3 ч), дни 1-4; митоксантрон 10 mg/m ² i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
Проучване ADE04	
Предварителна фаза	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Индукционно лечение I	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m ² i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционно лечение II	CP 1 g/m ² i.v. (1 ч), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ч), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² перорално, дни 26-46
Консолидиращо лечение	DEX 10 mg/m ² перорално, дни 1-5; виндезин 3 mg/m ² i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ч), ден 1; етопозид 250 mg/m ² i.v. (1 ч) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 ч, q 12 ч), ден 5
Проучване AJP01	
Индукционно лечение	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 ч), ден 1; даунорубицин 60 mg/m ² i.v. (1 ч), дни 1-3; винкристин 1,3 mg/m ² i.v., дни 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m ² /ден перорално
Консолидиращо лечение	Алтерниращ курс химиотерапия: висока доза химиотерапия с MTX 1 g/m ² i.v. (24 ч), ден 1, и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 ч), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m ² i.v., ден 1; преднизолон 60 mg/m ² перорално, дни 1-5
Проучване AUS01	
Индукционно-консолидиращо лечение	Хипер-CVAD схема: CP 300 mg/m ² i.v. (3 ч, q 12 ч), дни 1-3; винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; доксорубицин 50 mg/m ² i.v. (24 ч), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, редуване с MTX 1 g/m ² i.v. (24 ч), ден 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 ч, q 12 ч), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; преднизолон 200 mg перорално, 5 дни на месец за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват приложение на стероиди за профилактика на ЦНС	
Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; MP: 6-меркаптопурин VM26: тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v. интравенозно	



Педиатрична популация

В проучване I2301 общо 93 педиатрични, юноши и млади възрастни пациенти (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в открито, многоцентрово, с последователни кохорти, нерандомизирано изпитване от фаза III, като са лекувани с иматиниб (340 mg/m²/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия след индукционно лечение. Иматиниб се прилага интермитентно в кохорти 1-5, с нарастваща продължителност и по-ранно започване на лечение с иматиниб от кохорта на кохорта; кохорта 1 получава най-ниска интензивност, а кохорта 5 най-висока интензивност на доза иматиниб (най-голяма продължителност при непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб при първите курсове на химиотерапия). Непрекъснатата ежедневна експозиция на иматиниб рано в курса на лечението, в комбинация с химиотерапия при кохорта 5- пациенти (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без свързани с болестта събития (EFS) в сравнение с историческите контроли (n=120), които получават стандартна химиотерапия без иматиниб (съответно 69,6% с/у 31,6%). Определената 4-годишна OS в кохорта 5-пациенти е била 83,6% в сравнение с 44,8% при историческите контроли. 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 получават трансплантация на хемопоетична стволова клетка.

Таблица 5 Химиотерапевтични схеми в комбинация с иматиниб в проучване I2301

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m ² /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m ² /доза q3h, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или до ANC > 1500 след надир IT метотрексат (коригиран за възраст): CAMO в ден 1 Тройна IT терапия (коригирана за възраст): ден 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² за 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² в час 36, IV; 15 mg/m ² IV или PO q6h x 6 дози)iii: Дни 2 и 3 Тройна IT терапия (коригирана за възраст): ден 1 ARA-C (3 g/m ² /доза q 12 h x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или до ANC > 1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза q12h x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или до ANC > 1500 след надир Тройна IT терапия (коригирана за възраст): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензификационен блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² за 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² в час 36, IV; 15 mg/m ² IV или PO q6h x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (коригирана за възраст): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или до ANC > 1500 след надир ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза q12h x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или до ANC > 1500 след надир Тройна IT терапия (коригирана за възраст): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензификационен блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² за 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² в час 36, IV; 15 mg/m ² IV или PO q6h x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (коригирана за възраст): дни 1 и 22



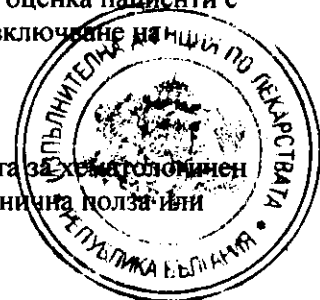
	VP-16 (100 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или до ANC > 1500 след надир ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m ² , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m ² за 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² в час 36, IV; 15 mg/m ² IV или PO q6h x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (коригирана за възраст): дни 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 8-28 Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): дни 29-33 MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43
Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниално облъчване (Само блок 5) 12 Gy в 8 фракции за всички пациенти, които са с CNS1 и CNS2 при диагностициране 18 Gy в 10 фракции за пациенти, които са CNS3 при диагностициране VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 11-56 (въздържане за 6-MP през 6-10 дни на краниално облъчване, като се започне с ден 1 от Цикъл 5. Начало на 6-MP в 1-вия ден след приключване на краниалното облъчване.) Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
G-CSF = гранулоцит- колония стимулиращ 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-аспарагиназа, PEG-ASP = PEG аспарагиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или до MTX нивото стане < 0,1 µM, q6h = на всеки 6 часа, Gy= Gray	

Проучване AIT07 е многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване от фаза II/III , което включва 128 пациенти (на възраст 1 до < 18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Данните за безопасност от това проучване изглежда съответстват на профила за безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ.

Рецидивирала/рефрактерна Ph+ ОЛЛ: Когато иматиниб се използва като монотерапия при пациенти с рецидивирала/рефрактерна Ph+ ОЛЛ, при 53 от 411 пациенти се стига до състояние, позволяващо оценка за отговор, при честотата на хематологичен отговор 30% (9% завършили) и честота на съществен цитогенетичен отговор 23%. (Следва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма с разширен достъп без събиране на данни за първичен отговор.) Медианата на времето до прогресия при общата популация е 411 пациенти с рецидивирала/рефрактерна Ph+ ОЛЛ в диапазона от 2,6 до 3,1 месеца, а медианата на общата преживяемост при 401 подходящи за оценка пациенти е била в диапазона от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при повторен анализ с включване на всички пациенти, които са на възраст 55 и повече години.

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

Опитът с иматиниб за това показание е много ограничен и е на базата на честотата за хематологичен и цитогенетичен отговор. Няма контролирани изпитвания, които да показват клинична полза или



повишена преживяемост. Едно отворено, многоцентрово клинично изпитване от фаза II (проучване B2225) е проведено с тестване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващо заболяване, свързано с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Това проучване включва 7 пациенти с МДС/МПЗ, които са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно. Трима пациенти са получили пълен хематологичен отговор (ПХО), а един пациент е бил с частичен хематологичен отговор (ЧХО). Към момента на оригиналния анализ, трима от четиримата пациенти с установено пренареждане на PDGFR гена, развиват хематологичен отговор (2 ПХО и 1 ЧХО). Възрастта на тези пациента е в границите на 20 до 72 години.

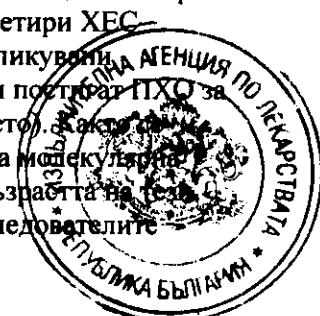
Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопролиферативни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. Двадесет и тримата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата 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, има съобщения за други 24 пациенти с МДС/МПЗ в 13 публикации. 21 пациенти са лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато други 3 пациенти получават по-ниски дози. При единадесет пациенти е установено пренареждане на PDGFR гена, 9 от тях постигат ПХО и 1 ЧХО. Възрастта на тези пациенти е от 2 до 79 години. Неотдавнашна публикация, актуализираната информация за 6 от тези 11 пациенти показва, че всички те са останали с цитогенетична ремисия (в диапазона 32-38 месеца). В същата публикация се съобщава за данни от дългосрочното проследяване на 12 пациенти с МДС/МПЗ с пренареждане на PDGFR гена (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти получават иматиниб за средно 47 месеца (диапазон 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти за момента проследяването продължава повече от 4 години. Единадесет пациенти получават бърз ПХО; десет са с пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и понижаване или изчезване на фузионните транскрипти, според измерването с RT-PCR. Хематологичните и цитологични отговори се задържат за съответно средно 49 месеца (диапазон 19-60) и 47 месеца (диапазон 16-59). Общата преживяемост е 65 месеца след диагнозата (диапазон 25-234). Приложението на иматиниб на пациенти без генетични транслокации обикновено не води до подобрение.

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с МДС/МПЗ. Пет (5) пациенти с МДС/МПЗ, свързана с пренареждане на PDGFR гена, са описани в 4 публикации. Възрастта на тези пациенти е в границите 3 месеца до 4 години, а иматиниб е даван в доза 50 mg дневно или дози в диапазона 92,5 до 340 mg/m² дневно. Всички пациенти постигат пълен хематологичен отговор, цитогенетичен отговор и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Едно отворено, многоцентрово клинично изпитване от фаза (проучване B2225) е проведено за изпитване на иматиниб при различни популации от пациенти с животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. В това проучване, 14 пациенти с ХЕС/ХЕЛ са лекувани със 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациенти с ХЕС/ХЕЛ, за които се съобщава в 35 публикувани случая и серии от случаи, получават иматиниб в дози 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациенти. При 61 от тези 117 пациенти се открива FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа. При други четири ХЕС-пациенти са установени като FIP1L1-PDGFR α -положителни в 3 допълнително публикувани съобщения. Всички 65 положителни за FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа пациенти постигат ПХО за месеци (в диапазона от 1+ до 44+ месеца, цензурирано към момента на съобщаването). Като се съобщава в неотдавнашна публикация, 21 от тези 65 пациенти също постигат пълна молекулярна ремисия при среден период на проследяване 28 месеца (диапазон 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти е в диапазона от 25 до 72 години. Освен това в съобщаваните случаи изследователите



отчитат подобряване на симптоматологията и други дисфункционални аномалии. Съобщава се за подобрения от страна на сърдечната, нервната, кожно/подкожната тъкан, респираторно/торакално/медиастиналната, костно-мускулната/съединително тъканната/съдовата и стомашно-чревната органични системи.

Няма контролирани проучвания при педиатрични пациенти с ХЕС/ХЕЛ. За трима (3) пациенти с ХЕС и ХЕЛ, свързани с пренареждане на PDGFR гена, се съобщава в 3 публикации. Възрастта на тези пациенти е в границата от 2 до 16 години, а иматиниб е даван в доза 300 mg/m² дневно или в дози в диапазона от 200 до 400 mg дневно. Всички пациенти постигат пълен хематологичен отговор, пълен цитогенетичен отговор и/или пълен молекулярен отговор.

Клинични проучвания при неподлежащ на резекция и/или метастатичен ГИСТ

Едно проучване от фаза II, открито, рандомизирано, неконтролирано и мултинационално, е проведено при пациенти с неподлежащи на резекция или метастазирани злокачествени стомашно-чревни стромални тумори (ГИСТ). В това проучване 147 са включени и рандомизирани да получават или 400 mg, или 600 mg перорално един път дневно в продължение на до 36 месеца. Тези пациенти са на възраст от 18 до 83 години и имат патологична диагноза Kit-положителен злокачествен ГИСТ, който не подлежи на резекция и/или е метастазирал. Рутинно е правена имунохистохимия с Kit антигеном (А-4502, заешки поликлонален антисерум, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) по метод за анализ с авидин-биотин-пероксидазен комплекс след извличане на антиген.

Основните данни за ефикасност са на базата на обективна честота на отговор. Туморите трябва да бъдат измерими в най-малко една зона на болестта, а характеризирането на отговор на основата на критериите на Southwestern Oncology Group (SWOG). Резултатите са представени на Таблица 6.

Таблица 6 Най-добър туморен отговор в проучване STIB2222 (ГИСТ)

	Всички дози (n=147) 400 mg (n=75) 600 mg (n=74) n (%)
Най-добър отговор	
Пълен отговор	1 (0,7)
Частичен отговор	98 (66,7)
Стабилизирано заболяване	23 (15,6)
Прогресиращо заболяване	18 (12,2)
Не може да се оцени	5 (3,4)
Неизвестен	2 (1,4)

Няма разлика в честотите на отговор между групите на двете дози. Значителен брой пациенти, които са били със стабилизирано заболяване към момента на междинния анализ постигат частичен отговор при по-продължително лечение (медиана на проследяване 31 месеца). Медианата на времето до отговор е 13 седмици (95% С.І. 12–23). Медианата до времето за неуспешно лечение при отговорилите е 122 седмици (95% С.І. 106–147), докато при общата популация на проучването е била 84 седмици (95% С.І. 71–109). Медианата на общата преживяемост не е достигната. Оценката по Kaplan-Meier за преживяемост след 36-месечно проследяване е 68%.

В две клинични проучвания (проучване B2222 и междугрупово проучване S0033) дневната доза иматиниб е увеличена до 800 mg при пациенти, прогресиращи при най-ниските дневни дози 400 mg или 600 mg. Дневната доза е увеличена до 800 mg при общо 103 пациенти; 6 пациенти постигат частичен отговор, а 21 стабилизират заболяването след повишаване на дозата с общ клиничен ефект при 26%. От съществуващите данни относно безопасността, увеличаването на дозата до 800 mg на ден при пациенти, прогресиращи на по-ниски дози от 400 mg или 600 mg дневно, като цяло не е имало ефект върху профила на безопасността на иматиниб.



Клинични проучвания при адювантен ГИСТ

Като адювантно лечение иматиниб е проучен в многоцентрово, двойно-сляпо, продължително, контролирано с плацебо проучване от фаза III (Z9001) с участието на 773 пациенти. Възрастта на тези пациенти е от 18 до 91 години. Включени са пациенти, които имат хистологична диагноза на първичен ГИСТ експресиращи Kit протеин при имунохимия и размер на тумора ≥ 3 cm в максималния размер, с пълна резекция на първичния ГИСТ 14-70 дни след регистрацията. След резекция на първичния ГИСТ, пациентите са рандомизирани в едно от двете рамене: иматиниб 400 mg/ден или съответно плацебо за една година.

Основната крайна точка на това проучване е преживяемост без рецидив (RFS), определяна като времето от датата на рандомизация до датата на рецидив или смърт от каквато и да е причина.

Иматиниб значимо удължава RFS, като 75% от пациентите са без рецидив на 38 месец в групата на иматиниб с/у 20 месеца в групата на плацебо (95% CI, съответно [30 – с невъзможно оценяване]; [14 – с невъзможно оценяване]); (коефициент на риска = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). На първата година общата RFS е значимо по-добра при иматиниб (97,7%) с/у плацебо (82,3%), ($p < 0,0001$). Така че рискът от рецидив се намалява с приблизително 89% в сравнение с плацебо (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

Рискът от рецидив при пациенти след операция на техния първичен ГИСТ е ретроспективно оценен на базата на следните прогностични фактори: размер на тумора, митотичен индекс, разположение на тумора. Данни за митотичния индекс има за 556 от 713 от популацията с намерение за лечение (ITT). Резултатите от подгруповите анализи според класификацията на риска на United States National Institutes of Health (NIH) и Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) е показана на Таблица 7. Не се наблюдава ефект върху групите с нисък и много нисък риск. Не се наблюдава ефект за общата преживяемост.

Таблица 7 Резюме на анализите за RFS в изпитване Z9001 по класификацията на риска на NIH и AFIP

Критерии за риск	Ниво на риска	% пациенти	Бр. събития/ Бр. пациенти Иматиниб с/у плацебо	Общ коеф. на риска (95% CI)*	Честота на RFS (%)	
					12 месеца Иматиниб с/у плацебо	24 месеца Иматиниб с/у плацебо
NIH	Нисък	29,5	0/86 с/у 2/90	N.E.	100 с/у 98,7	100 с/у 95,5
	Междинен	25,7	4/75 с/у 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 с/у 94,8	97,8 с/у 89,5
	Висок	44,8	21/140 с/у 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 с/у 64,0	80,7 с/у 46,6
AFIP	Много нисък	20,7	0/52 с/у 2/63	N.E.	100 с/у 98,1	100 с/у 93,0
	Нисък	25,0	2/70 с/у 0/69	N.E.	100 с/у 100	97,8 с/у 100
	Междинен	24,6	2/70 с/у 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 с/у 90,8	97,9 с/у 73,3
	Висок	29,7	16/84 с/у 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 с/у 56,1	79,9 с/у 41,5

*От целия период на проследяване; NE – Не подлежащ на оценка

Друго многоцентрово открито проучване от фаза III (SSG XVIII/AIO) сравнява 400 mg/ден иматиниб 12 месечно лечение с/у 36 месеца лечение при пациенти след хирургическа резекция на ГИСТ и едно от следните: диаметър на тумора > 5 cm и митотичен брой $> 5/50$ полета с висока мощност (HPF); или диаметър на тумора > 10 cm и какъвто и да е митотичен брой или при какъвто и да е размер на тумора и митотичен брой $> 10/50$ HPF или руптуриран тумор в перитонеалната кухина. Съгласие дават общо 397 пациенти, които са рандомизирани в проучването (199 пациент в рамото на 12 месеца и 198 пациенти в рамото на 36 месеца), медианата на възрастта е 61 години (от 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизиране до датата на спиране), като общо 83 месеца между рандомизирането на първия пациент и датата на спиране.

Основната крайна точка на проучването е преживяемост без рецидив (RFS), определяна като времето от датата на рандомизация до датата на рецидив или смърт по каквато и да е причина.



Тридесет и шест (36) месеца лечение с иматиниб значително удължават RFS в сравнение с 12 месеца лечение с иматиниб (при общ коефициент на риска (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Таблица 8, Фигура 1).

Освен това, тридесет и шест (36) месеца лечение с иматиниб значително удължава общата преживяемост (OS) в сравнение с 12 месеца 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 началото на други рецидиви; но ефектът на този резултат за общата преживяемост остава неизвестен.

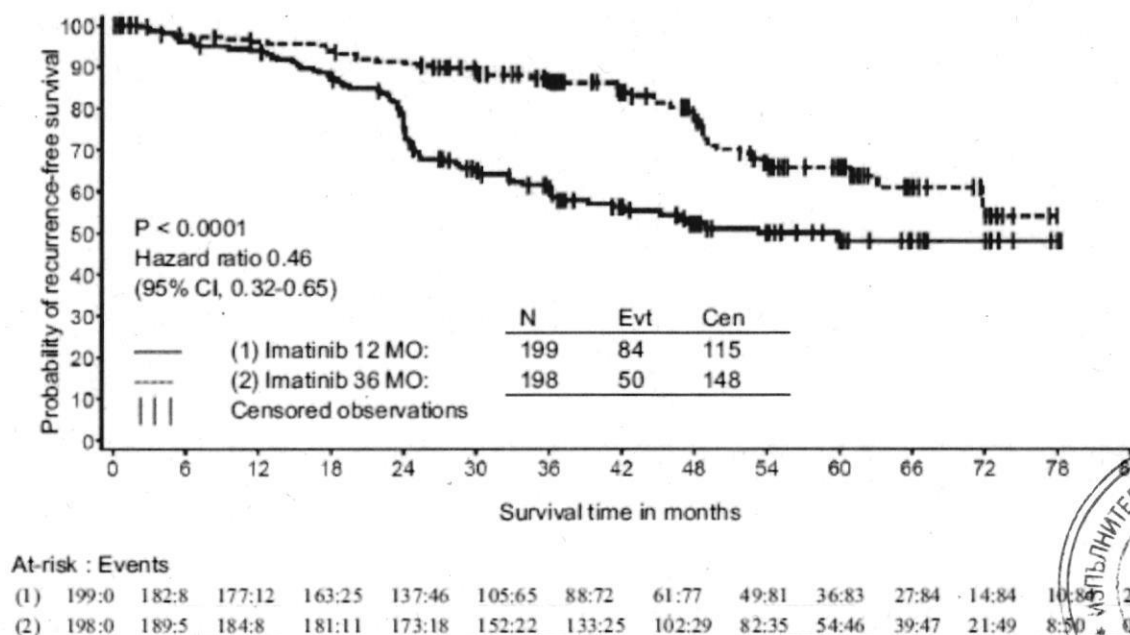
Общият брой смъртни случаи е 25 за рамото на 12 месеца лечение и 12 за рамото на 36месеца лечение.

Лечението с иматиниб за 36 месеца превъзхожда лечението за 12 месеца при ITT анализа, т.е. при включване на цялата проучвана популация. При планирания подгрупов анализ по вид на мутацията, HR за RFS за 36 месеца лечение при пациенти с мутации на екзон 11 е 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Не може да се прави заключение за други по-рядко срещани подгрупи мутации поради малкия брой наблюдавани събития.

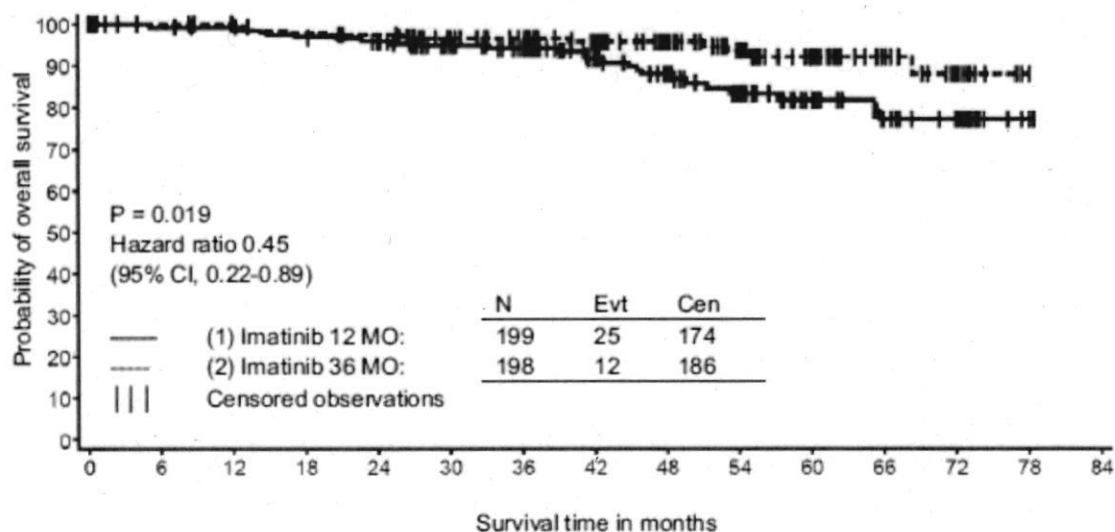
Таблица 8 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)

	Рамо с 12-месечно лечение	Рамо с 36-месечно лечение
RFS	% 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)
Преживяемост		
36 месеца	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 месеца	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 месеца	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Фигура 1 Kaplan-Meier оценка на основна крайна точка преживяемост без рецидив (ITT популация)



Фигура 2 Kaplan-Meier оценки за обща преживяемост (ITT популация)



At-risk : Events

(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 проучвания при педиатрични пациенти с с-Kit положителен ГИСТ. Седемнадесет (17) пациенти с ГИСТ (със или без Kit и PDGFR мутации) са съобщени в 7 публикации. Възрастта на тези пациенти варира от 8 до 18 години, а иматиниб е даван и като адювантно, и като метастатично лечение в дози от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават с-Kit или PDGFR мутации, които биха могли да доведат до смесени клинични резултати.

Клинични проучвания при ДФСП

Едно изпитване от фаза II, открито и многоцентрово (проучване B2225) е проведено с 12 пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП е в диапазона от 23 до 75 години; ДФСП е метастазирал, локално рецидивиращ след начална резекционна операция, определен като не подходящ за по-нататъшен резекционен хирургически подход към момента на включване в проучването. Основното доказателство за ефикасност е на базата на честотата на обективния отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един напълно и 8 частично. Трима от частично отговорилите впоследствие доказано нямат заболяване след хирургическа резекция. Средната продължителност на лечението в проучване B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност 24,3 месеца. За други 6 пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб, се съобщава в 5 публикувани случая, като тяхната възраст е от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, за които се съобщава в публикуваната литература, са лекувани или с 400 mg (4 случая) или с 800 mg (1 случай) иматиниб дневно. Пет (5) пациенти отговарят, 3 напълно и 2 частично. Медианата на продължителността на лечението в публикуваната литература е в диапазона между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)[(q22;q13)], или нейният генен продукт, са представени при почти всички отговорили на лечението (респондери) с иматиниб.

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. За пет (5) пациенти с ДФСП и пренареждане на PDGFR гена се съобщава в 3 публикации. Възрастта на тези пациенти е в диапазона от новородени до 14 години, а иматиниб е даван в доза 50 mg дневно или в дози в диапазона от 400 до 520 mg/m² дневно. Всички пациенти постигат частичен и/или пълен отговор.



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика на иматиниб

Фармакокинетиката на иматиниб е оценена при дозов диапазон 25 до 1 000 mg. Плазмените фармакокинетични профили са оценени в ден 1 и на ден 7 или ден 28, към което време плазмените концентрации достигат равновесно състояние.

Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност на иматиниб е 98%. Има голяма вариабилност между пациентите в плазмените AUC нива на иматиниб след перорално дозиране. Когато се прилага с богата на мазнини храна, скоростта на абсорбция на иматиниб е минимално намалена (11% понижение в C_{max} и удължаване на t_{max} с 1,5 ч), с леко намаление на AUC (7,4%) в сравнение със състояние на гладно. Ефектът на предходна стомашно-чревна операция върху абсорбцията на лекарството не е проучен.

Разпределение

В клинично значими концентрации на иматиниб, свързването с плазмените протеини е приблизително 95% на базата на *in vitro* експерименти, най-вече с албумин и алфа-кисел-гликопротеин, при слабо свързване с липопротеините.

Биотрансформация

Основният циркулиращ метаболит при хора е N-деметилян пиперазинов дериват, който показва сходна *in vitro* мощност в сравнение с изходния продукт. Плазмената AUC на този метаболит е установена на само 16% от AUC за иматиниб. Плазменото протеинно свързване на N-деметиляния метаболит е подобно на това на изходното съединение.

Иматиниб и N-деметиляният метаболит съвместно дава около 65% от циркулиращата радиоактивност ($AUC_{(0-48h)}$). Останалата циркулираща радиоактивност се състои от няколко малки метаболита.

Резултатите *in vitro* показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 ензим, катализиращ биотрансформацията на иматиниб. От група потенциални едновременно прилагани медикаменти (ацетаминофен, ацикловир, алопуринол, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурей, норфлоксацин, пеницилин V) само еритромицин (IC_{50} 50 μ M) и флуконазол (IC_{50} 118 μ M) показват потискане на метаболизма на иматиниб, което би могло да има клинично значение.

Показано е, че иматиниб *in vitro* е конкурентен инхибитор на маркерни субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. K_i стойностите в човешки чернодробни микrozоми са съответно 27, 7,5 и 7,9 μ mol/l. Максимални плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 μ mol/l, следователно е възможен CYP2D6 и/или CYP3A4/5-медиран метаболизъм на едновременно прилагани медикаменти. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но потиска метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното потискане на CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M). Тази K_i стойност е много по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациентите; следователно не се очакват взаимодействия при едновременно прилагане на 5-флуороурацил или паклитаксел и иматиниб.

Елиминиране

На базата на възстановеното количество съединение(я) след перорален прием на 14 C-маркирана доза иматиниб, приблизително 81% от дозата се възстановява до 7 дни във фекалии (68% от дозата) и урина (13% от дозата). Непромененият иматиниб е 25% от дозата (5% урина, 20% фекалии), останалото количество са метаболити.

Плазмена фармакокинетика

След перорално приложение на здрави доброволци, $t_{1/2}$ е приблизително 18 h, което предполага, че дозирането един път дневно е подходящо. Повишаването на средната AUC с повишаване на дозата е от линеен тип и пропорционално на дозата в диапазона 25-1 000 mg иматиниб след перорално



приложение. Няма промени в кинетиката на иматиниб при многократно дозиране, а натрупването е 1,5-2,5-пъти в равновесно състояние при дозиране един път дневно.

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

При пациенти с ГИСТ водещата до равновесно състояние експозиция е 1,5-пъти по-висока от наблюдаваната при пациенти с ХМЛ за същата доза (400 mg дневно). На базата на предварителен популационен фармакокинетичен анализ при ГИСТ пациенти, има три променливи (албумин, WBC и билирубин), които имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на иматиниб причиняват намален клирънс (CL/f); а по-високите нива на WBC водят до намаляване на CL/f. Тези асоциации обаче не са достатъчно изявиени, за да оправдават коригиране на дозата. При тази популация пациенти, наличието на чернодробни метастази може потенциално да доведе до чернодробна недостатъчност и намален метаболизъм.

Популационна фармакокинетика

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на ХМЛ пациенти, има слаб ефект на възрастта върху обема на разпределение (12% повишени при пациенти на възраст > 65 години). Промяната не се счита за клинично значима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на иматиниб е такъв, че за пациент с тегло 50 kg средният клирънс се очаква да бъде 8,5 l/h, докато за пациент с тегло 100 kg клирънсът стига до 11,8 l/h. Тези промени не се считат за достатъчни да оправдаят коригиране на дозата на база телесно тегло в kg. Няма ефект на пола върху кинетиката на иматиниб.

Фармакокинетика при деца

Както при възрастните пациенти, иматиниб се абсорбира бързо след перорално приложение на педиатрични пациенти в проучванията от фаза I и фаза II. Дози при деца от 260 и 340 mg/m²/ден постигат същата експозиция, съответно както дозите 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравнението на AUC₍₀₋₂₄₎ на ден 8 и ден 1 при 340 mg/m²/ден дозово ниво показва 1,7-пъти натрупване на медикамента след многократно дозиране един път дневно.

На базата на пулов фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични нарушения (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или друго хематологично нарушение, лекувано с иматиниб), клирънсът на иматиниб нараства при нарастване на телесната повърхност (BSA). След коригиране относно ефекта на BSA, други демографски елементи, 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, които получават 260 mg/m² един път дневно (без да се надвишават 400 mg един път дневно) или 340 mg/m² един път дневно (да не се надвишават 600 mg един път дневно) е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб 400 mg или 600 mg един път дневно.

Увредена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се екскретират в значима степен през бъбреците. Пациенти с леко и умерено увредена бъбречна функция като че ли имат по-висока плазмена експозиция от пациенти с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5 до 2-кратно, съответстващо на 1,5-пъти повишение в плазмената AGR, с което иматиниб силно се свързва. Клирънсът на свободно лекарство при иматиниб е вероятно сходен между пациенти с бъбречно увреждане и такива с нормална бъбречна функция, тъй като бъбречната екскреция представлява второстепенен път на елиминиране за иматиниб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Макар че резултатите от фармакокинетичния анализ показват, че има значителни междуиндивидови вариации, средната експозиция на иматиниб не се повишава при пациенти с различна степен на чернодробна дисфункция в сравнение с пациенти 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 оценяван при плъхове, кучета, маймуни и зайци.



Проучванията за многодозова токсичност разкриват леки до умерени хематологични промени при плъхове, кучета и маймуни, съпроводени с костно-мозъчни промени при плъхове и кучета.

Черният дроб е целеви орган при плъхове и кучета. Леко до умерено повишение на трансминазите и леко понижени в нивата на холестерола, триглицеридите, общия протеин и албумин се наблюдават и при двата вида. Не се откриват хистопатологични промени в черния дроб на плъхове. Тежка чернодробна токсичност се наблюдава при кучета третирани 2 седмици, с повишение на чернодробните ензими, хепатоцелуларна некроза, некроза на жлъчните пътища и хиперплазия на жлъчните пътища.

Бъбречна токсичност се наблюдава при маймуни, третирани за 2 седмици, с огнищна минерализация и дилатация на бъбречните тубули и тубуларна нефроза. Повишена кръвна азот урея (BUN) и креатинин се наблюдава при няколко от тези животни. При плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител на бъбречната папила и пикочния мехур при дози ≥ 6 mg/kg в проучването продължило 13 седмици, без промени в параметрите на серум и урина. Повишена честота на опортюнистични инфекции се наблюдава при продължително лечение с иматиниб.

В 39-седмично проучване с маймуни, не се установява NOAEL (ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) при най-ниската доза 15 mg/kg, приблизително една трета от максималната доза при хора 800 mg на базата на телесна повърхност. Лечението води до влошаване на нормално потиснатата маларийна инфекция при тези животни.

Иматиниб не се счита за генотоксичен при изследване с *in vitro* бактериален клетъчен анализ (Ames тест), *in vitro* анализ с клетки от бозайници (миши лимфом) и *in vivo* микроядрен тест при плъхове. Положителни генотоксични ефекти се получават за иматиниб при *in vitro* анализ с клетки от бозайници (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност (хромозомна аберация) при наличие на метаболитно активиране. Два междинни продукта в производствения процес, които се откриват и в крайния продукт, са положителни за мутагенеза при Ames анализ. Един от тях е положителен и при анализ с миши лимфом.

При проучване на фертилитета, при мъжки плъхове, дозирани 70 дни преди копулация, теглото на тестисите и епидидима и процентът подвижни сперматозоиди спада при 60 mg/kg, доза приблизително равна на клинична доза от 800 mg/ден, на базата на телесна повърхност. Това не се наблюдава при дози ≤ 20 mg/kg. Леко до умерено понижени на сперматогенезата се наблюдава и при кучета в дози ≥ 30 mg/kg. Когато женски плъхове се дозират 14 преди чифтосване и до гестационен ден 6, няма ефект върху чифтосването или броя на бременните женски. При дози 60 mg/kg, женските плъхове са със значима постимплантационна загуба на плода и намален брой живи новородени. Това не се наблюдава при дози ≤ 20 mg/kg.

При перорално проучване върху пре- и постнатално развитие при плъхове, червено вагинално течение се наблюдава при групата на 45 mg/kg/ден както на 14 така и на 15 гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените, както и на починалите след раждането между постпартум ден 0 и 4, е повишен. При F₁ поколение, при същото дозово ниво, средното телесно тегло намалява от раждането до умирането, а броят на родените, удовлетворили критериите за препуциално отделяне е леко намален. F₁ фертилитетът не се засяга, като повишен брой резорбции и намален брой жизнени фетуси се наблюдава при доза 45 mg/kg/ден. Нивото, при което не се наблюдава ефект (NOEL) за популацията майки и F₁ поколението е 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора 800 mg).

Иматиниб е тератогенен при плъхове, когато се прилага при органогенезата в дози ≥ 100 mg/kg/ден, нивото приблизително равни на максималната клинична доза 800 mg/ден, на базата на телесната повърхност. Тератогенните ефекти включват екзенцефалия или енцефалоцеле, липсваща/редуцирана челюст, липсващи париетални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози ≤ 30 mg/kg.



Не са открити нови таргетирани органи при токсикологично проучване върху развитието на млади плъхове (ден 10 до 70 след раждането) по отношение на известните таргетирани органи при възрастни плъхове. При токсикологичното проучване при млади индивиди, ефектите върху растежа, забавянето на отварянето на вагината и сепарирането на препуциума се наблюдава приблизително 0,3 до 2 пъти средната педиатрична експозиция в най-високите препоръчителна доза от 340 mg/m². В допълнение, наблюдаваната при младите животни смъртност (около фазата на отбиването) при приблизително 2 пъти средната педиатрична експозиция в най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m².

При 2-годишно проучване за карциногенеза при плъхове, прилагането на иматиниб 15, 30 и 60 mg/kg/ден води до статистически значимо намаление в жизнеността на мъжките при 60 mg/kg/ден и женските животни при ≥ 30 mg/kg/ден. Хистопатологичното изследване на поколението разкрива кардиомиопатия (и в двата пола), хронична прогресивна нефропатия (женски) и папилом на препуциалната жлеза като основна причина за смърт или сакрифициране. Таргетни органи за неопластични промени са бъбреците, пикочния мехур, уретрата, препуциалната и клиторната жлеза, тънките черва, паратироидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата тъкан на стомаха.

Папилом/карцином на препуциалната/клиторната жлеза се наблюдава от 30 mg/kg/ден нагоре, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти дневната експозиция при хора (на базата на AUC) съответно при 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 0,4 пъти дневната експозиция при деца (на базата на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото, при което не се наблюдава ефект (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънките черва, аденоми на паращитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папилом/карцином на нежлезистата тъкан на стомаха се наблюдават при 60 mg/kg/ден, представляващо приблизително 1,7 или 1 път дневната експозиция при хора (на базата на AUC) съответно при 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 1,2 пъти дневната експозиция при деца (на базата на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото, при което не се наблюдава ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

Механизмът и значението на тези резултати в проучването на карциногенезата при плъхове за хора не са изяснени.

Ненеопластични лезии неидентифицирани при по-ранни предклинични проучвания, са сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокринните органи и зъбите. най-важните промени включват сърдечна хипертрофия и дилатация, водещи до прояви на сърдечна недостатъчност при някои животни.

Активното вещество иматиниб демонстрира риск за околната среда за седиментни организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Макрогол
Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Бутилки: Срокът на годност след отваряне е 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Al блистери

OPA/Al/PVC//Al блистери

HDPE бутилки с полипропиленови (PP) капачки

Опаковки с 60 или 120 филмирани таблетки в блистери

Опаковки с 10x1, 20x1, 60x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери

Опаковки със 100 или 500 филмирани таблетки в бутилки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20150006

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

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 12 ноември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

