**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

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

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула (капсула)

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

Твърда капсула, размер 3, със светложълто капаче и светложълто тяло с надпис „50 mg”, напечатан с черно мастило.

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

Твърда капсула, размер 1, със светлооранжево капаче и светлооранжево тяло с надпис „100 mg”, напечатан с черно мастило.

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

Твърда капсула, размер 00, с оранжево, непрозрачно капаче и тяло с надпис „400 mg”, напечатан с черно мастило.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Иматиниб Actavis е показан за лечение на

- педиатрични пациенти с новодиагностицирана хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), положителна за Филаделфийската хромозома (bcr-abl) (Ph+), при които костномозъчната трансплантация не e средство на първи избор за лечение.

- педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон-алфа, или във фаза на акселерация или бластна криза.

- възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в бластна криза.

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+ОЛЛ), заедно с химиотeрапия.

- възрастни пациенти с рецидив или рефрактeрна Ph+ОЛЛ, като монотерапия.

- възрастни пациенти с миелодиспластично//миелопролиферативно заболяване(МДС/МПЗ), свързано с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).

- възрастни пациенти с напреднал хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFRα.

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

Иматиниб Actavis е показан за

* лечение на възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, 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 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 нерезектабилни и/или метастатични ДФСП. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни пренареждания на PDGFR, е много ограничен (вж. точка 5.1). Липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

Дозировка

*Дозировка при ХМЛ при възрастни пациенти*

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчваната дозировка на иматиниб е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно заболяване, различно от хепатоспленомегалия.

Продължителност на лечението: При клинични проучвания, лечението с иматиниб продължава до прогресиране на заболяването . Не е изследван ефектът от спиране на лечението след постигане на пълен цитогенетичен отговор.

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

*Дозировка при ХМЛ при педиатрични пациенти*

Дозировката при деца трябва да се определя споредплощта на телесната повърхност (mg/m2). За деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ се препоръчва дневна доза от 340 mg/m2 (общата доза не трябва да превишава 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 2 годишна възраст.

При следните обстоятелства при деца може да се повиши дозата от 340 mg/m2 до 570 mg/m2 дневно (общата доза не трябва да превишава 800 mg), ако няма тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения: прогресия на заболяването (по всяко време); непостигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; непостигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след повишаване на дозата като се има в предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

*Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти*

При възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ препоръчваната доза иматиниб е 600 mg/ден. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките й фази.

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни, е доказано, че при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ОЛЛ иматиниб е ефикасен и безопасен, когато се прилага в дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия в индукционната, консолидационната и поддържащата фаза на химиотерапията (вж. точка 5.1). Продължителността на лечението с иматиниб може да бъде различна в зависимост от избраната програма за лечение, но като цяло по-продължителният прием на иматиниб дава по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден e безопасна, ефективна и може да се прилагана докато настъпи прогресия на заболяването.

*Дозировка при Ph+ОЛЛ при деца*

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m2). Препоръчва се доза от 340 mg/m2 дневно при деца с Ph+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

*Дозировка при МДС/МПЗ*

При възрастни пациенти с МДС/МПЗ препоръчваната доза иматиниб е 400 mg/ден.

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

*Дозировка при ХЕС/ХЕЛ*

При възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ препоръчваната доза иматиниб е 100 mg/ден.

Повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се извърши при липса на нежелани лекарствени реакции, ако според оценката терапевтичният отговор е незадоволителен.

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

*Дозировка при ДФСП*

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчваната доза иматиниб e 800 mg/ден.

*Промяна на дозата при нежелани реакции*

*Нехематологични нежелани реакции*

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

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

*Хематологични нежелани реакции*

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg) | ANC <1,0 x 109/l  и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. тази, преди тежката нежелана лекарствена реакция). |
| МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ  (в доза от 400 mg) | ANC <1,0 x 109/l и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).  3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 300 mg. |
| Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза 340 mg/m2) | ANC <1,0 х 109/l и/или тромбоцити < 50 х 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб при ANC ≥ 1,5 х 109/l и тромбоцити ≥ 75 х 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).  3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m2. |
| ХМЛ в бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg) | аANC <0,5 x 109/l и/или тромбоцити <10 x 109/l | 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).  2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg.  3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата дo 300 mg.  4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 109/l и тромбоцитите ≥20 x 109/l и след това възобновете лечението с 300 mg. |
| Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m2) | аANC <0,5 x 109/l и/или  тромбоцити < 10 x 109/l | 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).  2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m2.  3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата дo 200 mg/m2.  4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 109/l и тромбоцитите ≥20 x 109/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m2. |
| ДФСП  (в доза от 800 mg) | ANC <1,0 x 109/l и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на 600 mg.  3. При повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 400 mg. |
| ANC = абсолютен брой на неутрофилите  a поява след поне 1 месец лечение | | |

*Специални популации*

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

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

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

*Пациенти в старческавъзраст*: Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при пациенти в старческавъзраст. В клинични проучвания , проведени при възрастни пациенти в които над 20% от пациентите са на възраст над 65 години не се наблюдават статистически значими, свързани с възрастта фармакокинетични различия . Не са необходими никакви специални препоръки за дозата при пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение

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

За пациенти (деца), които не могат да преглъщат капсулите, съдържанието им може да се разтвори в чаша вода или ябълков сок. Тъй като проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, и потенциалния риск за плода е неизвестен, жените с детероден потенциал, които отварят капсулите трябва да бъдат посъветвани да боравят със съдържанието им с повишено внимание и да избягват контакт с кожата и очите или вдишване (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измиват веднага след боравене с отворени капсули.

**4.3 Противопоказания**

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

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижи експозицията на иматиниб и възможно да повиши риска от терапевтичен неуспех, поради което е необходимо съвместната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб да се избягва (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

При тиреоидектомирани пациенти на заместителна терапия с левотироксин, провеждащилечение с иматиниб са докладвани клинични случаи на хипотиреоидизъм (вж. точка 4.5). При тези пациенти стойностите на тиреоид стимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават редовно.

Хепатотоксичност

Иматиниб се метаболизира основно в черния дроб и само 13% се екскретират през бъбреците. При пациенти с нарушена чернодробна функция (леко, средно, тежко изразена), внимателно трябва да се проследява периферната кръвна картина и чернодробните ензими (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се отбележи, че пациентите с ГИСТ могат да имат чернодробни метастази, които могат да доведат до чернодробно увреждане.

При употреба на иматиниб са наблюдавани случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза. При комбиниране на иматиниб с високо- дозови химиотерапевтични схеми се наблюдава повишаване на честотата на сериозните чернодробни нежелани реакции. При комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция чернодобната функция трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Задръжка на течности

При приблизително 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи иматиниб се съобщава за силно задържане на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток), поради което силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочаквано бързото повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. В клинични проучвания се наблюдава повишена честота на тези събития при пациентите в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Ето защо при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

Пациенти със сърдечно заболяване

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

При пациенти с хипереозинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция се свързват с ХЕС клетъчна дегранулация при започване на лечение с иматиниб. Съобщава се, че състоянието е било обратимо при приложение на системни кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно прекратяванена иматиниб. При ХЕС/ХЕЛ популацията преди началото на лечението с иматиниб трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск,тъй като са наблюдавани нечести сърдечносъдови нежелани реакции вследствие на иматиниб.,.

Възможно е миелодиспластичните/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания да са свързани с високи стойности на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациентите с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите, когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се проведе консултация с кардиолог и профилактично да се приложат системни кортикостероиди (1‑2 mg/kg) в продължение на една или две седмици едновременно с иматиниб.

Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

Тумор-лизис синдром

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

Реактивация на хепатит В

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

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

Фототоксичност

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

Тромботична микроангиопатия

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

Лабораторни изследвания

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

При пациентите, получаващи иматиниб, редовно трябва да се проследява чернодробната функция(трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

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

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

Педиатрична популация

При деца и подрастващи, приемащи иматиниб има съобщения за изоставане в растежа. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижение в медианата на скоровете за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

Помощно(и) вещество(а)

*Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP4A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; азоловите антимикотици, като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) могатда забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната Cmax и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на CYP3A4 ензимите.

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

Веществата, които са индуктoри на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб и по този начин възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза 400 mg иматиниб води до понижение на Cmax и AUC(0-∞) с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs), като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC на иматиниб се понижава с 73% в сравнение с пaциентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от иматиниб:

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

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

*In vitro* иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиирания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на Cmax и AUC на метопролол, с 23% (90% CI [1,16‑1,30]). Нe e необходимокоригиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с тясна терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се провежда клинично наблюдение.

*In vitro* иматиниб инхибира O-глюкуронирането на парацетамол при стойност на Ki – 58,5 micromol/L. In vivo не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

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

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

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

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Actavis.

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. Прoучвания върху животни, обаче показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

Кърмене

Налице е ограничена информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Изпитвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в човешкото мляко. Установено е, че съотношението кърма:плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Actavis.

Фертилитет

При неклинични изпитвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани изпитвания при пациенти, приемащи иматиниб и неговите ефективърху фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета им, трябва да се консултират с техния лекуващ лекар.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават CTC степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източници на гастроинтестиналното кървене (вж. точка 4.4).

Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най- често съобщаваните (≥10%) нежелани лекарствени реакции, свързани с лекарството, и в двата случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са честа находка във всички изпитвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да бъдат овладенис диуретици, други поддържащи мерки, или чрез понижаване на дозата на иматиниб.

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

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

Нежелани реакции

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекции и инфестации** | |
| *Нечести* | Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония1, синузит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис |
| *Редки* | Гъбични инфекции |
| *С неизвестна честота* | Реактивация на хепатит В\* |
| **Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)** | |
| *Редки* | Тумор-лизис синдром |
| *С неизвестна честота* | Туморна хеморагия/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, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия |
| *Редки* | Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | |
| *Чести* | Анорексия |
| *Нечести* | Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия |
| *Редки* | Хиперкалиемия, хипомагнезиемия |
| **Психични нарушения** | |
| *Чести* | Безсъние |
| *Нечести* | Депресия, понижено либидо, тревожност |
| *Редки* | Обърканост |
| **Нарушения на нервната система** | |
| *Много чести* | Главоболие2 |
| *Чести* | Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия |
| *Нечести:* | Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив |
| *Редки* | Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus |
| *С неизвестна честота* | Церебрален оток\* |
| **Нарушения на очите** | |
| *Чести* | Оток на клепачите, повишено сълзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане |
| *Нечести* | Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата |
| *Редки* | Катаракта, глаукома, оток на папилата |
| *С неизвестна честота* | Витреална хеморагия\* |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** | |
| *Нечести* | Световъртеж, тинитус, загуба на слуха |
| **Сърдечни нарушения** | |
| *Нечести* | Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност3, 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, хеморагия |
| *Нечести* | Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud |
| *С неизвестна честота* | Тромбоза/емболизъм\* |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | |
| *Чести* | Диспнея, епистаксис, кашлица |
| *Нечести* | Плеврален излив5, фаринголарингеална болка, фарингит |
| *Редки* | Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив |
| *С неизвестна честота* | Остра дихателна недостатъчност11\*, интерстициална белодробна болест\* |
| **Стомашно-чревни нарушения** | |
| *Много чести* | Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка6 |
| *Чести* | Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит |
| *Нечести* | Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив7, оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит |
| *Редки* | Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата |
| *С неизвестна честота* | Илеус/интестинална обструкция\*, гастроинтестинална перфорация\*, дивертикулит\*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)\* |
| **Хепатобилиарни нарушения** | |
| *Чести* | Повишени чернодробни ензими |
| *Нечести* | Хипербилирубинемия, хепатит, иктер |
| *Редки* | Чернодробна недостатъчност8, чернодробна некроза |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | |
| *Много чести* | Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив |
| *Чести* | Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция |
| *Нечести* | Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хипрепигментация, булозни ерупции |
| *Редки* | Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангионевротичен едем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) |
| *С неизвестна честота* | Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия\*, лихеноидна кератоза\*, лихен планус\*, токсична епидермална некролиза\*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)\*, псевдопорфирия\* |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | |
| *Много чести* | Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия9, артралгия, болка в костите10 |
| *Чести* | Оток на ставите |
| *Нечести* | Ставна и мускулна скованост |
| *Редки* | Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия |
| *С неизвестна честота* | Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост\*, изоставане в растежа при деца\* |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | |
| *Нечести* | Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране |
| *С неизвестна честота* | Хронична бъбречна недостатъчност |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | |
| *Нечести* | Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток |
| *Редки* | Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | |
| *Много чести* | Задръжка на течности и оток, умора |
| *Чести* | Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост |
| *Нечести* | Болка в гърдите, прималяване |
| **Изследвания** | |
| *Много чести* | Повишаване на телесното тегло |
| *Чести:* | Понижаване на телесното тегло |
| *Нечести:* | Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта |
| *Редки:* | Повишение на амилазата в кръвта |

\* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрени показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, невинаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.

1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с ГИСТ.

2 Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ.

3 Въз основа на пациенто-години, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

4 Зачервяването е най-често при пациентите с ГИСТ, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с ГИСТ и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-AP и ХМЛ-BC).

5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-AP и ХМЛ-BC), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с ГИСТ.

8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.

9 Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след прекратяването му е наблюдавана в постмаркетинговия период.

10 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ.

11 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

*Отклонения в лабораторните изследвания*

*Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички изпитвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥750 (фаза I изпитване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропениите степен 3 или 4 (AБН <1,0 x 109/L) и тромбоцитопениите (брой на тромбоцитите <50 x 109/L) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акселерация (59‑64% и 44‑63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, неутропения степен 4 (АБН <0,5 x 109/L) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой <10 x 109/L) се наблюдават съответно при 3,6% и <1% от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено е в границите на 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици, съответно. Тези реакции могат да се овладеят или с редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

В изпитване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, при 5,4% и 0,7% от пациентите се съобщава за 3 и 4 степен  на анемия съответно, която при някои от тези пациенти може би е свързана с гастроинтестиналното или вътретуморно кървене. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не развива степен 4 тромбоцитопения. Понижение на левкоцитите (WBC) и неутрофилитесе проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

*Биохимия*

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

*Реактивация на хепатит В*

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от препоръчваната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са били докладвани спонтанно и в литературата. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава и му се назначаваподходящо симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са „с подобрение” или „оздравял”. Събитията, които са съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

Възрастна популация

1200 до 1600 mg (продължителността варира от 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансаминазите.

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

Педиатрична популация

Едно 3‑годишно момче при излагане на еднократна доза от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3‑годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой левкоцити и диария.

При предозиране, пациентът трябва да се наблюдава и да се проведе необходимото поддържащо лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназен инхибитор, ATC код: L01XЕ01

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Иматиниб е също така инхибитор на рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медиираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и непрекъсната продукция на PDGF, са включени в патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране, водени от нарушената регулация на PDGFR и Аbl киназна активност.

Клинични изпитвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

В клиничното изпитване 38% от пациентите са ≥60 години и 12% от тях са ≥70 години.

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

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

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

**Таблица 2 Отговор при изпитванията на ХМЛ при възрастни**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Изпитване 0102  Данни от 38 месеца  Миелобластна криза  (n=260) |
|  | % пациенти (CI95%) |
| Хематологичен отговор¹ | 31% (25,2–36,8)  8%  5%  18% |
| Пълен хематологичен  отговор (ПХО) |
| Без данни за левкемия (БДЛ) |
| Връщане към хронична фаза (ПХФ) |
| Голям цитогенетичен отговор² | 15% (11,2–20,4)  7%  (2%) [0,6–4,4]  8% |
| Пълен |
| (Потвърден³) [95% CI] |
| Частичен |
| **¹Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):**  ПХО: Изпитване 0102 [(АNC) абсолютен брой неутрофили ≥1,5 x 109/l, тромбоцити ≥100 x 109/L, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък (КМ) <5% и без екстрамедуларно заболяване]  БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но АNC ≥1,0 x 109/l и тромбоцити ≥20 x 109/L  ПХФ: <15% бласти в КМ и периферната кръв (ПК), <30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, <20% базофили в ПК,без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб.  КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв  **²Критерии за цитогенетичен отговор:**  Големият отговор съчетава едновременно пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (1‑35%) отговори  ³Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък. | |

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

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

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

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

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

**Таблица 3 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб**

|  |  |
| --- | --- |
| **Проучване ADE10** | |
| Префаза | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1 |
| Индукция на ремисията | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m2 i.v. (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2i.v.(1 час) ден 1; Ara- C 60 mg/m2 i.v., дни 22-25, 29-32 |
| Консолидационна терапия I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m2 перорално, дни 1-20 |
| Консолидационна терапия II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5 |
| **Проучване AAU02** | |
| Индукционна терапия (*de novo* Ph+ ОЛЛ) | Даунорубицин 30 mg/m2 i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2 i.v., дни 1, 8; преднизон 60 mg/m2 перорално, дни  1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2 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 (*de novo* Ph+ ОЛЛ) | Ara-C 1,000 mg/m2 /12 h i.v.(3 часа), дни 1-4; митоксантрон mitoxantrone 10 mg/m2 i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1 |
| **Проучване ADE04** | |
| Префаза | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1 |
| Индукционна терапия I | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m2 i.v., дни 6-7, 13-14 |
| Индукционна терапия II | CP 1 g/m2i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m2i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2перорално, дни 26-46 |
| Консолидационна терапия | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; виндезин 3 mg/m2 i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1; етопозид 250 mg/m2i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5 |
| **Проучване AJP01** | |
| Индукционна терапия | CP 1.2 g/m2i.v. (3 часа), ден 1; даунорубицин 60 mg/m2i.v. (1 час), дни 1-3; винкристин 1,3 mg/m2i.v., дни 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m2/ден перорално |
| Консолидационна терапия | Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m2i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m2 i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла |
| Поддържане | VCR 1,3 g/m2 i.v., day 1; преднизолон 60 mg/m2 перорално, дни 1-5 |
| **Проучване AUS01** | |
| Индукционно-консолидационна терапия | Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; доксорубицин 50 mg/m2i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса) |
| Поддържане | VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; преднизолон 200 mg перорално, 5 дни в месеца за 13 месеца |
| Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС. | |
| Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Консолидационен блок 1  (3 седмици) | VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 1‑5  Ифосфамид (1,8 g/m2/ден, IV): дни 1‑5  MESNA (360 mg/m2/доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1‑5  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 6‑15 или докато ANC > 1500 след надир  IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15 |
| Консолидационен блок 2  (3 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1  ARA-C (3 g/m2/доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1 500 след надир |
| Реиндукционен блок 1  (3 седмици) | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (45 mg/m2/ден болус, IV): дни 1 и 2  CPM (250 mg/m2/доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4  PEG-ASP (2500 IUnits/m2, IM): ден 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 5‑14 или докато ANC >1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑7 и 15‑21 |
| Интензифициращ блок 1  (9 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  CPM (300 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  MESNA (150 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир  ARA-C (3 g/m2, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m2, IM): ден 44 |
| Реиндукционен блок 2  (3 седмици) | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (45 mg/m2/ден болус, IV): ден 1 и 2  CPM (250 mg/m2/доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (2 500 IUnits/m2, IM): ден 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑7 и 15‑21 |
| Интезифициращ блок 2  (9 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  CPM (300 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  MESNA (150 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 27‑36 или докато ANC >1 500 след надир  ARA-C (3 g/m2, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m2, IM): ден 44 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикли 1–4 | MTX (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (1,5 mg/m2, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 8-28  Метотрексатe (20 mg/m2/седмица, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m2, IV): дни 29‑33  CPM (300 mg/m2, IV): дни 29‑33  MESNA IV дни 29‑33  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 34‑43 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикъл 5 | Краниална ирадиация (Само блок 5)  12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата  18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата  VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 11‑56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6‑10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1‑ия ден след приключване на краниалната ирадиация.)  Метотрексат (20 mg/m2/седмица, PO): дни  8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикли 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 1‑56  Метотрексат (20 mg/m2/седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

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

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопролиферативни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. 23‑мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23‑мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

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

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

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

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

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

Клинични проучвания при ДФСП

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m2 дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетика на иматиниб

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

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

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

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t½ e приблизително 18 h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25‑1 000 mg след перорално приложение.Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като при прием веднъж дневно кумулира 1,5‑2,5-пъти в стационарно състояние.

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при педиатрична популация

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при изпитвания фаза I и фаза II. Дозите от 260 и 340 mg/m2/ден при деца водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC(0-24) на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m2/ден показва 1,7 пъти по-високо кумулиране след многократно приложение веднъж дневно.

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

Нарушение на органната функция

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

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

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

При маймуни, третирани в продължение на 2 седмици, се наблюдава бъбречна токсичност, изразяваща се с фокална минерализация и дилатация на бъбречните каналчета и тубулна нефроза. При някои от тези животни се наблюдава повишаване на урейния азот (BUN) и креатинина в кръвта. При 13 седмично проучване върху плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза ≥6 mg/kg без промени в серумните и уринните параметри. При хронично прилагане на иматиниб се наблюдава повишена честота на опортюнистичните инфекции.

При 39 седмично изпитване върху маймуни нe се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

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

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

В изпитване за влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден на 14 или на 15 гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0 и 4 ден след раждането е повишен. При поколение F1, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F1не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции (NOAEL) за майките и за поколение F1е 15 mg/kg/ден (eдна четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

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

В токсикологично проучване за развитието при полово незрели плъхове (ден 10 до 70 след раждането) не са установени нови прицелни органи, като се имат предвид познатите прицелни органи при възрастни плъхове. В токсикологично проучване при полово незрели плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m2са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция. Освен това при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m2 е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция.

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

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

Все още не са изяснени механизмът и значението при хора на тези находки при изпитвания на канцерогеността при плъхове.

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

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

*Капсулно съдържимо*

Целулоза, микрокристална

Коповидон

Кросповидон

Натриев стеарилфумарат

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден

Силициев диоксид, колоиден безводен

*Състав на капсулата*

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид, жълт (E172)

*Печатно мастило*

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол

Амонячен разтвор

Калиев хидроксид

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

*Капсулно съдържимо*

Целулоза, микрокристална

Коповидон

Кросповидон

Натриев стеарилфумарат

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден

Силициев диоксид, колоиден безводен

*Състав на капсулата*

Хипромелоза

Титанов диоксид

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

*Печатно мастило*

Шеллак

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол

Амонячен разтвор

Калиев хидроксид

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

*Капсулно съдържимо*

Целулоза, микрокристална

Коповидон

Кросповидон

Натриев стеарилфумарат

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден

Силициев диоксид, колоиден безводен

*Състав на капсулата*

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

*Печатно мастило*

Шеллак гланц-45%

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол

Амониев хидроксид 28%

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

Al/PVC/Аclar блистер. Един блистер съдържа 10 капсули.

Опаковка, съдържаща 30 или 90 капсули.

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

Al/PVC/Аclar блистер. Един блистер съдържа 8 или 10 капсули.

Опаковка съдържаща 24, 48, 60, 96, 120 или 180 капсули

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

Al/PVC-PVDC блистер. Един блистер съдържа 10 капсули.

Опаковка, съдържаща 10, 30, 60 или 90 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Работа с отворени капсули при жени с детероден потенциал

Тъй като изпитванията при животни са показали репродуктивна токсичност и потенциалният риск за човешкия фетус не е известен, жени с детероден потенциал, които отварят капсулите, трябва да бъдат посъветвани да боравят със съдържанието с повишено внимание и да избягват контакт с очите и кожата или вдишване (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измиват веднага след работа с отворени капсули.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Исландия

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

Дата на първо разрешаване: 17 април 2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

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

*Помощно(и) вещество(а) с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,19 mg лецитин (соя) (E322).

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

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

*Помощно(и) вещество(а) с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,75 mg лецитин (соя) (E322).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

Кръгла, с диаметър 9,2 mm, двойноизпъкнала тъмножълта до кафеникава филмирана таблетка, с изпъкнало релефно фирмено лого от едната страна и „36” с делителна черта от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

Овална, 18,6x6,6 mm, двойноизпъкнала тъмножълта до кафеникава филмирана таблетка, с изпъкнало релефно фирмено лого от едната страна и „37” с делителна черта от другата страна.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Иматиниб Actavis е показан за лечение на

- педиатрични пациенти с новодиагностицирана хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), положителна за Филаделфийската хромозома (bcr-abl) (Ph+), при които костномозъчната трансплантация не e средство на първи избор за лечение.

- педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон-алфа, или във фаза на акселерация или бластна криза.

- възрастни пациенти с Ph+ ХМЛ в бластна криза.

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+ОЛЛ), заедно с химиотeрапия.

- възрастни пациенти с рецидив или рефрактeрна Ph+ОЛЛ, като монотерапия.

- възрастни пациенти с миелодиспластично//миелопролиферативно заболяване(МДС/МПЗ), свързано с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).

- възрастни пациенти с напреднал хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFRα.

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

Иматиниб Actavis е показан за

* лечение на възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, 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 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 нерезектабилни и/или метастатични ДФСП. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни пренареждания на PDGFR, е много ограничен (вж. точка 5.1). Липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

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

Дозировка

*Дозировка при ХМЛ при възрастни пациенти*

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчваната дозировка на иматиниб е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно заболяване, различно от хепатоспленомегалия.

Продължителност на лечението: При клинични проучвания, лечението с иматиниб продължава до прогресиране на заболяването . Не е изследван ефектът от спиране на лечението след постигане на пълен цитогенетичен отговор.

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

*Дозировка при ХМЛ при педиатрични пациенти*

Дозировката при деца трябва да се определя споредплощта на телесната повърхност (mg/m2). За деца хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ се препоръчва дневна доза от 340 mg/m2 (общата доза не трябва да превишава 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 2 годишна възраст.

При следните обстоятелства при деца може да се повиши дозата от 340 mg/m2 до 570 mg/m2 дневно (общата доза не трябва да превишава 800 mg), ако няма тежки нежелани лекарствени реакции и тежка несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения: прогресия на заболяването (по всяко време); непостигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; непостигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след повишаване на дозата като се има в предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

*Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти*

При възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ препоръчваната доза иматиниб е 600 mg/ден. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките й фази.

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни, е доказано, че при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ОЛЛ иматиниб е ефикасен и безопасен, когато се прилага в дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия в индукционната, консолидационната и поддържащата фаза на химиотерапията (вж. точка 5.1). Продължителността на лечението с иматиниб може да бъде различна в зависимост от избраната програма за лечение, но като цяло по-продължителният прием на иматиниб дава по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден e безопасна, ефективна и може да се прилагана докато настъпи прогресия на заболяването.

*Дозировка при Ph+ОЛЛ при деца*

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m2). Препоръчва се доза от 340 mg/m2 дневно при деца с Ph+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

*Дозировка при МДС/МПЗ*

При възрастни пациенти с МДС/МПЗ препоръчваната доза иматиниб е 400 mg/ден.

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

*Дозировка при ХЕС/ХЕЛ*

При възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ препоръчваната доза иматиниб е 100 mg/ден.

Повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се извърши при липса на нежелани лекарствени реакции, ако според оценката терапевтичният отговор е незадоволителен.

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

*Дозировка при ДФСП*

При възрастни пациенти с ДФСП, препоръчваната доза иматиниб e 800 mg/ден.

*Промяна на дозата при нежелани реакции*

*Нехематологични нежелани реакции*

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

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

*Хематологични нежелани реакции*

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg) | ANC <1,0 x 109/l  и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. тази, преди тежката нежелана лекарствена реакция). |
| МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ  (в доза от 400 mg) | ANC <1,0 x 109/l и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).  3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 300 mg. |
| Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза 340 mg/m2) | ANC <1,0 х 109/l и/или тромбоцити < 50 х 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб при ANC ≥ 1,5 х 109/l и тромбоцити ≥ 75 х 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).  3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m2. |
| ХМЛ в бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg) | аANC <0,5 x 109/l и/или тромбоцити <10 x 109/l | 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).  2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg.  3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата дo 300 mg.  4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 109/l и тромбоцитите ≥20 x 109/l и след това възобновете лечението с 300 mg. |
| Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m2) | аANC <0,5 x 109/l и/или  тромбоцити < 10 x 109/l | 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).  2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m2.  3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата дo 200 mg/m2.  4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до ANC ≥1 x 109/l и тромбоцитите ≥20 x 109/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m2. |
| ДФСП  (в доза от 800 mg) | ANC <1,0 x 109/l и/или  тромбоцити <50 x 109/l | 1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 109/l и тромбоцитите ≥75 x 109/l.  2. Възобновете лечението с иматиниб на 600 mg.  3. При повторно понижение на ANC <1,0 x 109/l и/или тромбоцити <50 x 109/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 400 mg. |
| ANC = абсолютен брой на неутрофилите  a поява след поне 1 месец лечение | | |

Специални популации

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

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

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

Класификация на чернодробната дисфункция:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

*Пациенти в старческа възраст*: Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при пациенти в старческавъзраст. В клинични проучвания , проведени при възрастни пациенти в които над 20% от пациентите са на възраст над 65 години не се наблюдават статистически значими, свързани с възрастта фармакокинетични различия . Не са необходими никакви специални препоръки за дозата при пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение

За дози от 400 mg и повече (вж. препоръките за дозировка по-горе) е налична таблетка от 400 mg (неделима).

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

Предписаната доза трябва да се приема перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум риска от гастроинтестинално дразнене. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се приемат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се приема като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

За пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, те може да се разтворят в чаша чиста вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се поставят в подходящия обем от напитката (около 50 ml за една таблетка от 100 mg и 200 ml за една таблетка от 400 mg) и да се разбърка с лъжица. Суспензията трябва да се приложи веднага след пълното разпадане на таблетката(ите).

**4.3 Противопоказания**

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

Свръхчувствителност към соя или фъстъци.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижи експозицията на иматиниб и възможно да повиши риска от терапевтичен неуспех, поради което е необходимо съвместната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб да се избягва (вж. точка 4.5).

Хипотиреоидизъм

При тиреоидектомирани пациенти на заместителна терапия с левотироксин, провеждащилечение с иматиниб са докладвани клинични случаи на хипотиреоидизъм (вж. точка 4.5). При тези пациенти стойностите на тиреоид стимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават редовно.

Хепатотоксичност

Иматиниб се метаболизира основно в черния дроб и само 13% се екскретират през бъбреците. При пациенти с нарушена чернодробна функция (леко, средно, тежко изразена), внимателно трябва да се проследява периферната кръвна картина и чернодробните ензими (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се отбележи, че пациентите с ГИСТ могат да имат чернодробни метастази, които могат да доведат до чернодробно увреждане.

При употреба на иматиниб са наблюдавани случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза. При комбиниране на иматиниб с високо- дозови химиотерапевтични схеми се наблюдава повишаване на честотата на сериозните чернодробни нежелани реакции. При комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция чернодобната функция трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Задръжка на течности

(плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) При приблизително 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи иматиниб се съобщава за силно задържане на течности, поради което силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочаквано бързото повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. В клинични проучвания се наблюдава повишена честота на тези събития при пациентите в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Ето защо при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

Пациенти със сърдечно заболяване

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

При пациенти с хипереозинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция се свързват с ХЕС клетъчна дегранулация при започване на лечение с иматиниб. Съобщава се, че състоянието е било обратимо при приложение на системни кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно прекратяванена иматиниб. При ХЕС/ХЕЛ популацията преди началото на лечението с иматиниб трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск,тъй като са наблюдавани нечести сърдечносъдови нежелани реакции вследствие на иматиниб.,.

Възможно е миелодиспластичните/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания да са свързани с високи стойности на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациентите с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите, когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се проведе консултация с кардиолог и профилактично да се приложат системни кортикостероиди (1‑2 mg/kg) в продължение на една или две седмици едновременно с иматиниб.

Гастроинтестинален кръвоизлив

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

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

Тумор-лизис синдром

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

Реактивация на хепатит В

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

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

Фототоксичност

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

Тромботична микроангиопатия

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

Лабораторни изследвания

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

При пациентите, получаващи иматиниб, редовно трябва да се проследява чернодробната функция(трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

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

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

Педиатрична популация

При деца и подрастващи, приемащи иматиниб има съобщения за изоставане в растежа. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижение в медианата на скоровете за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

*Лецитин (соя)*

Лекарственият продукт съдържа лецитин (соя). Пациенти, алергични към фъстъци или соя не трябва да приемат този продукт.

*Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP4A4 (напр. протеазни инхибитори като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; азоловите антимикотици, като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) могатда забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната Cmax и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на CYP3A4 ензимите.

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

Веществата, които са индуктoри на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб и по този начин възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза 400 mg иматиниб води до понижение на Cmax и AUC(0-∞) с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs), като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC на иматиниб се понижава с 73% в сравнение с пaциентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от иматиниб:

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

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

*In vitro* иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиирания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на Cmax и AUC на метопролол, с 23% (90% CI [1,16‑1,30]). Нe e необходимокоригиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с тясна терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се провежда клинично наблюдение.

*In vitro* иматиниб инхибира O-глюкуронирането на парацетамол при стойност на Ki – 58,5 micromol/l. In vivo не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

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

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

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

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Actavis.

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. Прoучвания върху животни, обаче показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

Кърмене

Налице е ограничена информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Изпитвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в човешкото мляко. Установено е, че съотношението кърма:плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Actavis.

Фертилитет

При неклинични изпитвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани изпитвания при пациенти, приемащи иматиниб и неговите ефективърху фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на иматиниб върху фертилитета им, трябва да се консултират с техния лекуващ лекар.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5%) пациенти получават CTC степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източници на гастроинтестиналното кървене (вж. точка 4.4).

Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най- често съобщаваните (≥10%) нежелани лекарствени реакции, свързани с лекарството, и в двата случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са честа находка във всички изпитвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да бъдат овладенис диуретици, други поддържащи мерки, или чрез понижаване на дозата на иматиниб.

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

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

Нежелани реакции

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

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

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

|  |  |
| --- | --- |
| **Инфекции и инфестации** | |
| *Нечести* | Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония1, синузит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис |
| *Редки* | Гъбични инфекции |
| *С неизвестна честота* | Реактивация на хепатит В\* |
| **Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)** | |
| *Редки* | Тумор-лизис синдром |
| *С неизвестна честота* | Туморна хеморагия/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, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия |
| *Редки* | Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | |
| *Чести* | Анорексия |
| *Нечести* | Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия |
| *Редки* | Хиперкалиемия, хипомагнезиемия |
| **Психични нарушения** | |
| *Чести* | Безсъние |
| *Нечести* | Депресия, понижено либидо, тревожност |
| *Редки* | Обърканост |
| **Нарушения на нервната система** | |
| *Много чести* | Главоболие2 |
| *Чести* | Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия |
| *Нечести* | Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив |
| *Редки* | Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus |
| *С неизвестна честота* | Церебрален оток\* |
| **Нарушения на очите** | |
| *Чести* | Оток на клепачите, повишено сълзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане |
| *Нечести* | Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата |
| *Редки* | Катаракта, глаукома, оток на папилата |
| *С неизвестна честота* | Витреална хеморагия\* |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** | |
| *Нечести* | Световъртеж, тинитус, загуба на слуха |
| **Сърдечни нарушения** | |
| *Нечести* | Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност3, 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, хеморагия |
| *Нечести* | Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud |
| *С неизвестна честота* | Тромбоза/емболизъм\* |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | |
| *Чести* | Диспнея, епистаксис, кашлица |
| *Нечести* | Плеврален излив5, фаринголарингеална болка, фарингит |
| *Редки* | Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив |
| *С неизвестна честота* | Остра дихателна недостатъчност11\*, интерстициална белодробна болест\* |
| **Стомашно-чревни нарушения** | |
| *Много чести* | Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка6 |
| *Чести* | Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит |
| *Нечести* | Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив7, оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит |
| *Редки* | Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата |
| *С неизвестна честота* | Илеус/интестинална обструкция\*, гастроинтестинална перфорация\*, дивертикулит\*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)\* |
| **Хепатобилиарни нарушения** | |
| *Чести* | Повишени чернодробни ензими |
| *Нечести* | Хипербилирубинемия, хепатит, иктер |
| *Редки* | Чернодробна недостатъчност8, чернодробна некроза |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | |
| *Много чести* | Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив |
| *Чести* | Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция |
| *Нечести* | Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хипрепигментация, булозни ерупции |
| *Редки* | Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангионевротиченедем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) |
| *С неизвестна честота* | Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия\*, лихеноидна кератоза\*, лихен планус\*, токсична епидермална некролиза\*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)\*, псевдопорфирия\* |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | |
| *Много чести* | Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия9, артралгия, болка в костите10 |
| *Чести* | Оток на ставите |
| *Нечести* | Ставна и мускулна скованост |
| *Редки* | Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия |
| *С неизвестна честота* | Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост\*, изоставане в растежа при деца\* |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | |
| *Нечести* | Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране |
| *С неизвестна честота* | Хронична бъбречна недостатъчност |
| **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата** | |
| *Нечести* | Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток |
| *Редки* | Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | |
| *Много чести* | Задръжка на течности и оток, умора |
| *Чести* | Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост |
| *Нечести* | Болка в гърдите, прималяване |
| **Изследвания** | |
| *Много чести* | Повишаване на телесното тегло |
| *Чести* | Понижаване на телесното тегло |
| *Нечести* | Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта |
| *Редки* | Повишение на амилазата в кръвта |

\* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрени показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, невинаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.

1 За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с ГИСТ.

2 Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ.

3 Въз основа на пациенто-години, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

4 Зачервяването е най-често при пациентите с ГИСТ, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с ГИСТ и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-AP и ХМЛ-BC).

5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-AP и ХМЛ-BC), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с ГИСТ.

8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.

9 Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след прекратяването му е наблюдавана в постмаркетинговия период.

10 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ.

11 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

*Отклонения в лабораторните изследвания*

*Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички изпитвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥750 (фаза I изпитване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропениите степен 3 или 4 (AБН <1,0 x 109/l) и тромбоцитопениите (брой на тромбоцитите <50 x 109/l) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акселерация (59‑64% и 44‑63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, неутропения степен 4 (АБН <0,5 x 109/l) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой <10 x 109/l) се наблюдават съответно при 3,6% и <1% от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено е в границите на 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици, съответно. Тези реакции могат да се овладеят или с редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

В изпитване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, при 5,4% и 0,7% от пациентите се съобщава за 3 и 4 степен  на анемия съответно, която при някои от тези пациенти може би е свързана с гастроинтестиналното или вътретуморно кървене. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не развива степен 4 тромбоцитопения. Понижение на левкоцитите (WBC) и неутрофилитесе проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

*Биохимия*

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

*Реактивация на хепатит В*

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от препоръчваната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са били докладвани спонтанно и в литературата. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава и му се назначаваподходящо симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са „с подобрение” или „оздравял”. Събитията, които са съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

Възрастна популация

1200 до 1600 mg (продължителността варира от 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.

6400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансаминазите.

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

Педиатрична популация

Едно 3‑годишно момче при излагане на еднократна доза от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3‑годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой левкоцити и диария.

При предозиране, пациентът трябва да се наблюдава и да се проведе необходимото поддържащо лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназен инхибитор, ATC код: L01XЕ01

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Иматиниб е също така инхибитор на рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медиираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и непрекъсната продукция на PDGF, са включени в патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране, водени от нарушената регулация на PDGFR и Аbl киназна активност.

Клинични изпитвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

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

В клиничното изпитване 38 % от пациентите са ≥ 60 години и 12 % от тях са ≥ 70 години.

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

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

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

**Таблица 2 Отговор при изпитванията на ХМЛ при възрастни**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Изпитване 0102  Данни от 38 месеца  Миелобластна криза  (n=260) |
|  | % пациенти (CI95%) |
| Хематологичен отговор¹ | 31% (25,2–36,8)  8%  5%  18% |
| Пълен хематологичен  отговор (ПХО) |
| Без данни за левкемия (БДЛ) |
| Връщане към хронична фаза (ПХФ) |
| Голям цитогенетичен отговор² | 15% (11,2–20,4)  7%  (2%) [0,6–4,4]  8% |
| Пълен |
| (Потвърден³) [95% CI] |
| Частичен |
| **¹Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):**  ПХО: Изпитване 0102 [(АNC) абсолютен брой неутрофили ≥1,5 x 109/l, тромбоцити ≥100 x 109/l, без бласти в кръвта, бласти в костния мозък (КМ) <5% и без екстрамедуларно заболяване]  БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но АNC ≥1,0 x 109/l и тромбоцити ≥20 x 109/l  ПХФ: <15% бласти в КМ и периферната кръв (ПК), <30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, <20% базофили в ПК,без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб.  КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв  **²Критерии за цитогенетичен отговор:**  Големият отговор съчетава едновременно пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (1‑35%) отговори  ³Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък. | |

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

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

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

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

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

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

**Таблица 3 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб**

|  |  |
| --- | --- |
| **Проучване ADE10** | |
| Префаза | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1 |
| Индукция на ремисията | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m2 i.v. (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2i.v.(1 час) ден 1; Ara- C 60 mg/m2 i.v., дни 22-25, 29-32 |
| Консолидационна терапия I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m2 перорално, дни 1-20 |
| Консолидационна терапия II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m2 i.v. (1 час), дни 1-5 |
| **Проучване AAU02** | |
| Индукционна терапия (*de novo* Ph+ ОЛЛ) | Даунорубицин 30 mg/m2 i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2 i.v., дни 1, 8; преднизон 60 mg/m2 перорално, дни  1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2 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 (*de novo* Ph+ ОЛЛ) | Ara-C 1,000 mg/m2 /12 h i.v.(3 часа), дни 1-4; митоксантрон mitoxantrone 10 mg/m2 i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1 |
| **Проучване ADE04** | |
| Префаза | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m2i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1 |
| Индукционна терапия I | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m2 i.v., дни 6-7, 13-14 |
| Индукционна терапия II | CP 1 g/m2i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m2i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2перорално, дни 26-46 |
| Консолидационна терапия | DEX 10 mg/m2 перорално, дни 1-5; виндезин 3 mg/m2 i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1; етопозид 250 mg/m2i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5 |
| **Проучване AJP01** | |
| Индукционна терапия | CP 1.2 g/m2i.v. (3 часа), ден 1; даунорубицин 60 mg/m2i.v. (1 час), дни 1-3; винкристин 1,3 mg/m2i.v., дни 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m2/ден перорално |
| Консолидационна терапия | Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m2i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m2 i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла |
| Поддържане | VCR 1,3 g/m2 i.v., day 1; преднизолон 60 mg/m2 перорално, дни 1-5 |
| **Проучване AUS01** | |
| Индукционно-консолидационна терапия | Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m2 i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; доксорубицин 50 mg/m2i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m2 i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса) |
| Поддържане | VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; преднизолон 200 mg перорално, 5 дни в месеца за 13 месеца |
| Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС. | |
| Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; i.v.: интравенозно | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Консолидационен блок 1  (3 седмици) | VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 1‑5  Ифосфамид (1,8 g/m2/ден, IV): дни 1‑5  MESNA (360 mg/m2/доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1‑5  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 6‑15 или докато ANC > 1500 след надир  IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15 |
| Консолидационен блок 2  (3 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1  ARA-C (3 g/m2/доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1 500 след надир |
| Реиндукционен блок 1  (3 седмици) | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (45 mg/m2/ден болус, IV): дни 1 и 2  CPM (250 mg/m2/доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4  PEG-ASP (2 500 IUnits/m2, IM): ден 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 5‑14 или докато ANC >1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑7 и 15‑21 |
| Интензифициращ блок 1  (9 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  CPM (300 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  MESNA (150 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир  ARA-C (3 g/m2, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m2, IM): ден 44 |
| Реиндукционен блок 2  (3 седмици) | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 8 и 15  DAUN (45 mg/m2/ден болус, IV): ден 1 и 2  CPM (250 mg/m2/доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4  PEG-ASP (2 500 IUnits/m2, IM): ден 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑7 и 15‑21 |
| Интезифициращ блок 2  (9 седмици) | Метотрексат (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  CPM (300 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  MESNA (150 mg/m2/ден, IV): дни 22‑26  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 27‑36 или докато ANC >1 500 след надир  ARA-C (3 g/m2, на 12 ч, IV): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m2, IM): ден 44 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикли 1–4 | MTX (5 g/m2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1  Левковорин (75 mg/m2 на 36‑ти час, IV; 15 mg/m2 IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (1,5 mg/m2, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 8-28  Метотрексатe (20 mg/m2/седмица, PO): дни 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m2, IV): дни 29‑33  CPM (300 mg/m2, IV): дни 29‑33  MESNA IV дни 29‑33  G-CSF (5 μg/kg, SC): дни 34‑43 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикъл 5 | Краниална ирадиация (Само блок 5)  12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата  18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата  VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 11‑56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6‑10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1‑ия ден след приключване на краниалната ирадиация.)  Метотрексат (20 mg/m2/седмица, PO): дни  8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Поддържане  (8-седмични цикли)  Цикли 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2/ден, IV): дни 1, 29  DEX (6 mg/m2/ден, PO): дни 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/ден, PO): дни 1‑56  Метотрексат (20 mg/m2/седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

Клинични проучвания при МДС/МПЗ

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

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопролиферативни заболявания с PDGFR- β генни пренареждания, приемали иматиниб. 23‑мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23‑мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87%) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Допълнително в 13 публикации се съобщава за други 24 пациента с МДС/МПЗ, 21 от които са лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са приели по-ниски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти е в границата на 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичният и цитогенетичен отговор са поддържани средно за 49 месеца (варират 19-60) и 47 месеца (варират 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 25-234). Прилагането на иматиниб при пациенти без генетичната транслокация като цяло не води до подобрение.

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

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

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

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

Клинични проучвания при ДФСП

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

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m2 дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетика на иматиниб

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

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

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

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

Елиминиране

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

Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че t½ e приблизително 18 h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25‑1 000 mg след перорално приложение.Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като при прием веднъж дневно кумулира 1,5‑2,5-пъти в стационарно състояние.

Популационна фармакокинетика

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

Фармакокинетика при педиатрична популация

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при изпитвания фаза I и фаза II. Дозите от 260 и 340 mg/m2/ден при деца водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC(0-24) на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m2/ден показва 1,7 пъти по-високо кумулиране след многократно приложение веднъж дневно.

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

Нарушение на органната функция

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

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

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

При маймуни, третирани в продължение на 2 седмици, се наблюдава бъбречна токсичност, изразяваща се с фокална минерализация и дилатация на бъбречните каналчета и тубулна нефроза. При някои от тези животни се наблюдава повишаване на урейния азот (BUN) и креатинина в кръвта. При 13 седмично проучване върху плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза ≥ 6 mg/kg без промени в серумните и уринните параметри. При хронично прилагане на иматиниб се наблюдава повишена честота на опортюнистичните инфекции.

При 39 седмично изпитване върху маймуни нe се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

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

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

В изпитване за влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден на 14 или на 15 гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0 и 4 ден след раждането е повишен. При поколение F1, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F1не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции (NOAEL) за майките и за поколение F1е 15 mg/kg/ден (eдна четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

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

В токсикологично проучване за развитието при полово незрели плъхове (ден 10 до 70 след раждането) не са установени нови прицелни органи, като се имат предвид познатите прицелни органи при възрастни плъхове. В токсикологично проучване при полово незрели плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m2са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция. Освен това при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m2 е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция.

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

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

Все още не са изяснени механизмът и значението при хора на тези находки при изпитвания на канцерогеността при плъхове.

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

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална Коповидон

Кросповидон

Натриев стеарилфумарат

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден

Силициев диоксид, колоиден безводен

Таблетна обвивка

Поли(винилов алкохол), частично хидролизиран

Талк

Железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Лецитин (соя) (E322)

Ксантанова гума (E415)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

2 години

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

21 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Al/PVC/Аclar блистер. Един блистер съдържа 10 таблетки.

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

Опаковка съдържаща 10, 20, 30, 60, 90, 120 или 180 филмирани таблетки

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

Опаковка съдържаща 10, 30, 60 или 90 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати 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**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Исландия

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Дата на първо разрешаване: 17 април 2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,

RO-011171 Bucharest

Румъния

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност(ПАДБ)**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване наПАДБ за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава ПАДБ за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата*.*

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

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

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg иматиниб (под формата на мезилат).

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

30 твърди капсули

90 твърди капсули

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Да се използва само, както е указано от лекаря.

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/825/001 30  капсули

EU/1/13/825/002 90  капсули

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

|  |
| --- |
| **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА** |

Иматиниб Actavis 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

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

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

24 твърди капсули

48 твърди капсули

60 твърди капсули

96 твърди капсули

120 твърди капсули

180 твърди капсули

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Да се използва само, както е указано от лекаря.

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/825/003 24 капсули

EU/1/13/825/004 48 капсули

EU/1/13/825/019 60 капсули

EU/1/13/825/005 96 капсули

EU/1/13/825/006 120 капсули

EU/1/13/825/007 180 капсули

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

|  |
| --- |
| **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА** |

Иматиниб Actavis 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

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

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

10 твърди капсули

30 твърди капсули

60 твърди капсули

90 твърди капсули

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Да се използва само, както е указано от лекаря.

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/825/020 10 капсули

EU/1/13/825/021 30 капсули

EU/1/13/825/022 60 капсули

EU/1/13/825/023 90 капсули

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

|  |
| --- |
| **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА** |

Иматиниб Actavis 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

|  |
| --- |
| **МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  **БЛИСТЕРИ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 50 mg капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

[Actavis logo]

|  |
| --- |
| **3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **4. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **5. ДРУГО** |

|  |
| --- |
| **МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  **БЛИСТЕРИ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 100 mg капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

[Actavis logo]

|  |
| --- |
| **3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **4. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **5. ДРУГО** |

|  |
| --- |
| **МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  **БЛИСТЕРИ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 400 mg капсули

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

[Actavis logo]

|  |
| --- |
| **3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **4. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **5. ДРУГО** |

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

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

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

Съдържа лецитин (соя) (E322).

За допълнителна информация вижте листовката.

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

10 филмирани таблетки

20 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

120 филмирани таблетки

180 филмирани таблетки

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Да се използва само, както е указано от лекаря.

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/825/008 10 таблетки

EU/1/13/825/009 20 таблетки

EU/1/13/825/010 30 таблетки

EU/1/13/825/011 60 таблетки

EU/1/13/825/012 90 таблетки

EU/1/13/825/013 120 таблетки

EU/1/13/825/014 180 таблетки

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

|  |
| --- |
| **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА** |

Иматиниб Actavis 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

|  |
| --- |
| **ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  **КАРТОНЕНА КУТИЯ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)** |

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

|  |
| --- |
| **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА** |

Съдържа лецитин (соя) (E322).

За допълнителна информация вижте листовката.

|  |
| --- |
| **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА** |

10 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

|  |
| --- |
| **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ** |

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

|  |
| --- |
| **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО** |

Да се използва само, както е указано от лекаря.

|  |
| --- |
| **8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ** |

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

|  |
| --- |
| **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Исландия

|  |
| --- |
| **12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

EU/1/13/825/015 10 таблетки

EU/1/13/825/016 30 таблетки

EU/1/13/825/017 60 таблетки

EU/1/13/825/018 90 таблетки

|  |
| --- |
| **13. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ** |

|  |
| --- |
| **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА** |

|  |
| --- |
| **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА** |

Иматиниб Actavis 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

|  |
| --- |
| **МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  **БЛИСТЕРИ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 100 mg таблетки

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

[Actavis logo]

|  |
| --- |
| **3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **4. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **5. ДРУГО** |

|  |
| --- |
| **МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  **БЛИСТЕРИ** |

|  |
| --- |
| **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ** |

Иматиниб Actavis 400 mg таблетки

иматиниб

|  |
| --- |
| **2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА** |

[Actavis logo]

|  |
| --- |
| **3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ** |

Годен до:

|  |
| --- |
| **4. ПАРТИДЕН НОМЕР** |

Партиден №

|  |
| --- |
| **5. ДРУГО** |

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

**Иматиниб Actavis 50 mg твърди капсули**

иматиниб (imatinib)

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

1. Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis

3. Как да приемате Иматиниб Actavis

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва**

Иматиниб Actavis е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при заболяванията описани по-долу. Това включва няколко вида рак.

**Иматиниб Actavis се използва за лечение на:**

* **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

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

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

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

**Иматиниб Actavis се използва също и за лечение на възрастни при:**

* **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група от кръвни заболявания, при които някои кръвни клетки започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП).** ДФСП е рак на подкожните тъкани, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка се използват съкращенията, когато се говори за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Actavis или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis**

Иматиниб Actavis ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

**Не приемайте Иматиниб Actavis**

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

Ако описаното по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Actavis.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Actavis:

* aко имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
* ако приемате лекарството левотироксин, защото щитовидната Ви жлеза е отстранена.
* ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Actavis може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
* ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Actavis, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

Ако нещо от описаното по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете** **Иматиниб Actavis**.

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

**По време на лечението с Иматиниб Actavis информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности).

Докато приемате Иматиниб Actavis Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

**Деца и юноши**

Иматиниб Actavis също така е предназначен за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Actavis, може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

**Други лекарства и Иматиниб Actavis**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), както и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Actavis при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Actavis като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Actavis по-малко ефективен. Иматиниб Actavis може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

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

**Бременност, кърмене и фертилитет**

* Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
* Иматиниб Actavis не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове, ако приемате Иматиниб Actavis по време на бременност.
* На жени, при които е възможно забременяване се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
* Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Actavis и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
* Препоръчва се пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Actavis да се консултират с лекуващия си лекар.

**Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

**Иматиниб Actavis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Иматиниб Actavis**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Actavis, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Actavis може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Actavis, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

**Колко Иматиниб Actavis да приемате**

**Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Иматиниб Actavis да приемате.

* **Ако се лекувате за ХМЛ:**

Обичайната начална доза е 600 mgкоито се приемат като 12 капсули **веднъж** дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост от това, как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (16 капсули), Вие трябва да приемате 8 капсули сутрин и 8 капсули вечер.

* **Ако се лекувате за Ph-положителна ОЛЛ:**

Началната доза е 600 mg, които се приемат като 12 капсули **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 8 капсули **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 2 капсули **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да повиши дозата на 400 mg, които се приемат като 8 капсули **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

* **Ако се лекувате за ДФСП:**

Дневната доза от 800 mg (16 капсули) трябва да се приеме като 8 капсули сутрин и 8 капсули вечер.

**Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиниб Actavis трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Actavis ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Ph-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

**Кога и как да приемате Иматиниб Actavis**

* **Приемайте Иматиниб Actavis по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиниб Actavis.
* **Поглъщайте капсулите цели с голяма чаша вода.** Не отваряйте и не чупете капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
* Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с чиста вода или ябълков сок.
* Ако сте жена, която е бременна или може да забременее и се опитвате да отворите капсулите, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

**Колко дълго да се приема Иматиниб Actavis**

Приемайте Иматиниб Actavis всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Actavis**

Ако случайно приемете повече капсули, **кажете веднага на Вашия лекар**. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

**Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Actavis**

* Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага, след като си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
* След това продължете по обичайната схема.
* Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

* Бързо покачване на теглото. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности);
* Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Actavis може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
* Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

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

* Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
* Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
* Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
* Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
* Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
* Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
* Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
* Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
* Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система като кървене или вътречерепен/мозъчен оток);
* Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
* Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
* Болка в бедрата или затруднения при ходене;
* Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
* Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
* Намален слух;
* Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
* Образуване на синини;
* Болка в стомаха с гадене (повдигане);
* Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
* Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
* Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и ниски нива на калций и фосфор в кръвта);
* Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

* Комбинация от обширен тежък обрив, гадене, висока температура, високо ниво на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, болка в гърдите / дискомфорт, силно намалява отделянето на урина и чувство за жажда и т.н. (признаци на свързана с лечението алергична реакция).
* Хронична бъбречна недостатъчност.
* Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит B в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

* Главоболие или усещане за умора;
* Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
* Обрив;
* Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с иматиниб или след като сте спрели приема на иматиниб;
* Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
* Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
* Усещане за замаяност или слабост;
* Нарушения на съня (безсъние);
* Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
* Кървене от носа;
* Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
* Сърбеж;
* Необясним косопад или изтъняване на косата;
* Изтръпване на дланите или стъпалата;
* Ранички в устата;
* Болка и подуване на ставите;
* Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
* Понижена или повишена чувствителност на кожата;
* Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

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

* Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
* Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
* Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Иматиниб Actavis**

- Активното вещество е: иматиниб (под формата на мезилат). Всяка капсула съдържа 50 mg иматиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са: Капсулно съдържимо: целулоза, микрокристална; коповидон, кросповидон, натриев стеарилфумарат, силициев диоксид (колоиден хидрофобен и колоиден безводен). Капсулна обвивка: хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172). Печатно мастило: шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол, амонячен разтвор, калиев хидроксид.

**Как изглежда Иматиниб Actavis и какво съдържа опаковката**

Твърда капсула със светложълто капаче и светложълто тяло с надпис „50 mg”, напечатан с черно мастило.

Капсулата съдържа светложълт прах.

*Видове опаковки:*

Капсулите се предлагат в алуминиеви блистерни опаковки от 30 или 90 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Исландия

**Производител**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Румъния

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Листовка: информация за потребителя**

**Иматиниб Actavis 100 mg твърди капсули**

иматиниб (imatinib)

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

1. Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis

3. Как да приемате Иматиниб Actavis

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва**

Иматиниб Actavis е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при заболяванията описани по-долу. Това включва няколко вида рак.

**Иматиниб Actavis се използва за лечение на:**

* **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

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

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

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

**Иматиниб Actavis се използва също и за лечение на възрастни при:**

* **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група от кръвни заболявания, при които някои кръвни клетки започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП).** ДФСП е рак на подкожните тъкани, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка се използват съкращенията, когато се говори за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Actavis или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis**

Иматиниб Actavis ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

**Не приемайте Иматиниб Actavis**

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

Ако описаното по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Actavis.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Actavis:

* aко имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
* ако приемате лекарството левотироксин, защото щитовидната Ви жлеза е отстранена.
* ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Actavis може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
* ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Actavis, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

Ако нещо от описаното по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете** **Иматиниб Actavis**.

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

**По време на лечението с Иматиниб Actavis информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности).

Докато приемате Иматиниб Actavis Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

**Деца и юноши**

Иматиниб Actavis също така е предназначен за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Actavis, може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

**Други лекарства и Иматиниб Actavis**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), както и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Actavis при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Actavis като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Actavis по-малко ефективен. Иматиниб Actavis може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

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

**Бременност, кърмене и фертилитет**

* Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
* Иматиниб Actavis не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове, ако приемате Иматиниб Actavis по време на бременност.
* На жени, при които е възможно забременяване се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
* Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Actavis и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
* Препоръчва се пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Actavis да се консултират с лекуващия си лекар.

**Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

**Иматиниб Actavis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Иматиниб Actavis**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Actavis, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Actavis може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Actavis, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

**Колко Иматиниб Actavis да приемате**

**Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Иматиниб Actavis да приемате.

* **Ако се лекувате за ХМЛ:**

Обичайната начална доза е 600 mgкоито се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно**.**

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

* **Ако се лекувате за Ph-положителна ОЛЛ:**

Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 капсули **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

* **Ако се лекувате за ДФСП:**

Дозата от 800 mg (8 капсули) трябва да се приема като 4 капсули сутрин и 4 капсули вечер.

**Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиниб Actavis трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Actavis ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Ph-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

**Кога и как да приемате Иматиниб Actavis**

* **Приемайте Иматиниб Actavis по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиниб Actavis.
* **Поглъщайте капсулите цели с голяма чаша вода.** Не отваряйте и не чупете капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
* Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с чиста вода или ябълков сок.
* Ако сте жена, която е бременна или може да забременее и се опитвате да отворите капсулите, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

**Колко дълго да се приема Иматиниб Actavis**

Приемайте Иматиниб Actavis всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Actavis**

Ако случайно приемете повече капсули, **кажете веднага на Вашия лекар**. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

**Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Actavis**

* Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага, след като си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
* След това продължете по обичайната схема.
* Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

* Бързо покачване на теглото. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности);
* Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Actavis може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
* Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

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

* Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
* Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
* Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
* Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
* Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
* Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
* Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
* Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
* Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система като кървене или вътречерепен/мозъчен оток);
* Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
* Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
* Болка в бедрата или затруднения при ходене;
* Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
* Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
* Намален слух;
* Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
* Образуване на синини;
* Болка в стомаха с гадене (повдигане);
* Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
* Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
* Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и ниски нива на калций и фосфор в кръвта);
* Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

* Комбинация от обширен тежък обрив, гадене, висока температура, високо ниво на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, болка в гърдите / дискомфорт, силно намалява отделянето на урина и чувство за жажда и т.н. (признаци на свързана с лечението алергична реакция).
* Хронична бъбречна недостатъчност.
* Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит B в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

* Главоболие или усещане за умора;
* Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
* Обрив;
* Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с иматиниб или след като сте спрели приема на иматиниб;
* Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
* Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
* Усещане за замаяност или слабост;
* Нарушения на съня (безсъние);
* Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
* Кървене от носа;
* Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
* Сърбеж;
* Необясним косопад или изтъняване на косата;
* Изтръпване на дланите или стъпалата;
* Ранички в устата;
* Болка и подуване на ставите;
* Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
* Понижена или повишена чувствителност на кожата;
* Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

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

* Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
* Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
* Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Иматиниб Actavis**

- Активното вещество е: иматиниб (под формата на мезилат). Всяка капсула съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са: Капсулно съдържимо: целулоза, микрокристална; коповидон, кросповидон, натриев стеарилфумарат, силициев диоксид (колоиден хидрофобен и колоиден безводен). Капсулна обвивка: хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172). Печатно мастило: шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол, амонячен разтвор, калиев хидроксид.

**Как изглежда Иматиниб Actavis и какво съдържа опаковката**

Твърда капсула със светлооранжево капаче и светлооранжево тяло с надпис „100 mg”, напечатан с черно мастило.

Капсулата съдържа светложълт прах.

*Видове опаковки:*

Капсулите се предлагат в алуминиеви блистерни опаковки от 24, 48, 60, 96, 120 или 180 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Исландия

**Производител**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Румъния

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Листовка: информация за потребителя**

**Иматиниб Actavis 400 mg твърди капсули**

иматиниб (imatinib)

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

1. Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis

3. Как да приемате Иматиниб Actavis

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва**

Иматиниб Actavis е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при заболяванията, описани по-долу. Това включва няколко вида рак.

**Иматиниб Actavis се използва за лечение на:**

* **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

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

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

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

**Иматиниб Actavis се използва също и за лечение на възрастни при:**

* **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група от кръвни заболявания, при които някои кръвни клетки започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП).** ДФСП е рак на подкожните тъкани, при който някои клетки започват да растат неконтролируемо. Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка се използват съкращенията, когато се говори за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Actavis или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis**

Иматиниб Actavis ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

**Не приемайте Иматиниб Actavis**

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

Ако описаното по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Actavis.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Actavis:

* aко имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
* ако приемате лекарството левотироксин, защото щитовидната Ви жлеза е отстранена.
* ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Actavis може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
* ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Actavis, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

Ако нещо от описаното по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете** **Иматиниб Actavis**.

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

**По време на лечението с Иматиниб Actavis информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности).

Докато приемате Иматиниб Actavis Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

**Деца и юноши**

Иматиниб Actavis също така е предназначен за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Actavis, може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

**Други лекарства и Иматиниб Actavis**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), както и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Actavis при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Actavis като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Actavis по-малко ефективен. Иматиниб Actavis може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

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

**Бременност, кърмене и фертилитет**

* Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
* Иматиниб Actavis не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове, ако приемате Иматиниб Actavis по време на бременност.
* На жени, при които е възможно забременяване се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
* Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Actavis и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
* Препоръчва се пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Actavis да се консултират с лекуващия си лекар.

**Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

**Иматиниб Actavis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Иматиниб Actavis**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Actavis, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Actavis може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Actavis, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

**Колко Иматиниб Actavis да приемате**

**Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Иматиниб Actavis да приемате.

* **Ако се лекувате за ХМЛ:**

Обичайната начална доза е 600 mg,които се приемат като 1 капсула от 400 mg плюс 2 капсули от 100 mg **веднъж** дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост от това, как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (2 капсули), Вие трябва да приемате една капсула сутрин и втора капсула вечер.

* **Ако се лекувате за Ph-положителна ОЛЛ:**

Началната доза е 600 mg, които трябва да се приемат като 1 капсула от 400 mg плюс 2 капсули от 100 mg **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 капсула **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 капсула от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да повиши дозата на 400 mg, които се приемат като 1 капсула от 400 mg **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

* **Ако се лекувате за ДФСП:**

Дневната доза от 800 mg (2 капсули) трябва да се приема като 1 капсула сутрин и 1 капсула вечер.

**Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиниб Actavis трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Actavis ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Ph-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

**Кога и как да приемате Иматиниб Actavis**

* **Приемайте Иматиниб Actavis по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиниб Actavis.
* **Поглъщайте капсулите цели с голяма чаша вода.** Не отваряйте и не чупете капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
* Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с чиста вода или ябълков сок.
* Ако сте жена, която е бременна или може да забременее и се опитвате да отворите капсулите, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

**Колко дълго да се приема Иматиниб Actavis**

Приемайте Иматиниб Actavis всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Actavis**

Ако случайно приемете повече капсули, **кажете веднага на Вашия лекар**. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

**Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Actavis**

* Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага, след като си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
* След това продължете по обичайната схема.
* Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

* Бързо покачване на теглото. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности);
* Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Actavis може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
* Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

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

* Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
* Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
* Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
* Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
* Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
* Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
* Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
* Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
* Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система като вътречерепен/мозъчен кървоизлив или оток);
* Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
* Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
* Болка в бедрата или затруднения при ходене;
* Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
* Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
* Намален слух;
* Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
* Образуване на синини;
* Болка в стомаха с гадене (повдигане);
* Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
* Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
* Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта);
* Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

* Комбинация от широкоразпространен тежък обрив, гадене, висока температура, високо ниво на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, болка в гърдите/дискомфорт, силно намалено отделяне на урина и чувство за жажда и т.н. (признаци на свързана с лечението алергична реакция).
* Хронична бъбречна недостатъчност.
* Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит B в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите нещо от изброеното по-горе **веднага уведомете Вашия лекар.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

* Главоболие или усещане за умора;
* Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
* Обрив;
* Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с иматиниб или след като сте спрели приема на иматиниб;
* Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
* Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
* Усещане за замаяност или слабост;
* Нарушения на съня (безсъние);
* Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
* Кървене от носа;
* Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
* Сърбеж;
* Необясним косопад или изтъняване на косата;
* Изтръпване на дланите или стъпалата;
* Ранички в устата;
* Болка и подуване на ставите;
* Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
* Понижена или повишена чувствителност на кожата;
* Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

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

* Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
* Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
* Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Иматиниб Actavis**

- Активното вещество е: иматиниб (под формата на мезилат). Всяка капсула съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са: Капсулно съдържимо: микрокристална целулоза; коповидон, кросповидон, натриев стеарил фумарат, силициев диоксид (колоиден хидрофобен и колоиден безводен). Състав на капсулата: хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172). Печатно мастило: шеллак гланц – 45%, черен железен оксид (E172), пропиленгликол, амониев хидроксид 28%.

**Как изглежда Иматиниб Actavis и какво съдържа опаковката**

Твърда капсула с оранжево непрозрачно капаче и тяло с надпис „400 mg”, напечатан с черно мастило.

Капсулата съдържа светложълт прах.

*Видове опаковки:*

Предоставят се в опаковки, съдържащи 10, 30, 60 или 90 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Исландия

**Производител**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Румъния

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Листовка: информация за потребителя**

**Иматиниб Actavis 100 mg филмирани таблетки**

иматиниб (imatinib)

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

1. Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis

3. Как да приемате Иматиниб Actavis

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва**

Иматиниб Actavis е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при заболяванията описани по-долу. Това включва няколко вида рак.

**Иматиниб Actavis се използва за лечение на:**

* **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

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

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

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

**Иматиниб Actavis се използва също и за лечение на възрастни при:**

* **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група от кръвни заболявания, при които някои кръвни клетки започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП).** ДФСП е рак на подкожните тъкани, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка се използват съкращенията, когато се говори за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Actavis или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis**

Иматиниб Actavis ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

**Не приемайте Иматиниб Actavis**

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

Ако описаното по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Actavis.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Actavis:

* aко имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
* ако приемате лекарството левотироксин, защото щитовидната Ви жлеза е отстранена.
* ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Actavis може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
* ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Actavis, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

Ако нещо от описаното по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете** **Иматиниб Actavis**.

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

**По време на лечението с Иматиниб Actavis информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности).

Докато приемате Иматиниб Actavis Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

**Деца и юноши**

Иматиниб Actavis също така е предназначен за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Actavis, може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

**Други лекарства и Иматиниб Actavis**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), както и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Actavis при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Actavis като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Actavis по-малко ефективен. Иматиниб Actavis може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

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

**Бременност, кърмене и фертилитет**

* Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
* Иматиниб Actavis не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове, ако приемате Иматиниб Actavis по време на бременност.
* На жени, при които е възможно забременяване се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
* Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Actavis и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
* Препоръчва се пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Actavis да се консултират с лекуващия си лекар.

**Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

**Иматиниб Actavis съдържа лецитин (соя)**

Ако сте алергични към фъстъци или соя не използвайте този продукт.

**Иматиниб Actavis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Иматиниб Actavis**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Actavis, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Actavis може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Actavis, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

**Колко Иматиниб Actavis да приемате**

**Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Иматиниб Actavis да приемате.

* **Ако се лекувате за ХМЛ:**

Обичайната начална доза е 600 mgкоито се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.

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

* **Ако се лекувате за Ph-положителна ОЛЛ:**

Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 таблетки **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 таблетки **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

* **Ако се лекувате за ДФСП:**

Дозата от 800 mg (8 таблетки) трябва да се приема като 4 таблетки сутрин и 4 таблетки вечер.

**Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко таблетки Иматиниб Actavis трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Actavis ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина.Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Ph-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

**Кога и как да приемате Иматиниб Actavis**

* **Приемайте Иматиниб Actavis по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиниб Actavis.
* **Поглъщайте таблетките цели с голяма чаша вода.**

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ако не можете да погълнете таблетките, можете да ги разтворите в чаша чиста или минерална вода или ябълков сок:

* Използвайте около 50 ml за всяка таблетка от 100 mg.
* Разбъркайте с лъжица, докато таблетките се разтворят напълно.
* След като таблетките се разтворят, изпийте незабавно цялото съдържание на чашата. Възможно е по чашата да останат следи от разтворените таблетки.

**Колко продължително да се приема Иматиниб Actavis**

Приемайте Иматиниб Actavis всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Actavis**

Ако случайно приемете повече таблетки, **кажете веднага на Вашия лекар**. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

**Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Actavis**

* Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага, след като си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
* След това продължете по обичайната схема.
* Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

* Бързо покачване на теглото. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности);
* Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Actavis може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
* Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

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

* Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
* Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
* Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
* Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
* Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
* Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
* Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
* Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
* Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система като кървене или вътречерепен/мозъчен оток);
* Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
* Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
* Болка в бедрата или затруднения при ходене;
* Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
* Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
* Намален слух;
* Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
* Образуване на синини;
* Болка в стомаха с гадене (повдигане);
* Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
* Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
* Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и ниски нива на калций и фосфор в кръвта);
* Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

* Комбинация от обширен тежък обрив, гадене, висока температура, високо ниво на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, болка в гърдите / дискомфорт, силно намалява отделянето на урина и чувство за жажда и т.н. (признаци на свързана с лечението алергична реакция).
* Хронична бъбречна недостатъчност.
* Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит B в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

* Главоболие или усещане за умора;
* Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
* Обрив;
* Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с иматиниб или след като сте спрели приема на иматиниб;
* Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
* Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
* Усещане за замаяност или слабост;
* Нарушения на съня (безсъние);
* Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
* Кървене от носа;
* Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
* Сърбеж;
* Необясним косопад или изтъняване на косата;
* Изтръпване на дланите или стъпалата;
* Ранички в устата;
* Болка и подуване на ставите;
* Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
* Понижена или повишена чувствителност на кожата;
* Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

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

* Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
* Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
* Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Иматиниб Actavis**

- Активното вещество е: иматиниб (под формата на мезилат). Всяка таблетка съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са целулоза, микрокристална; коповидон, кросповидон, натриев стеарилфумарат, силициев диоксид (колоиден хидрофобен и колоиден безводен), поливинилов алкохол частично хидролизиран, талк, железен оксид, жълт (E172), титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172), лецитин (соя) (E322), ксантова гума (E415).

**Как изглежда Иматиниб Actavis и какво съдържа опаковката**

Кръгла, двойноизпъкнала тъмножълта до кафеникава филмирана таблетка, с изпъкнало релефно фирмено лого от едната страна и „36” с делителна черта от другата страна.

*Видове опаковки:*

Таблетките се предлагат в алуминиеви блистерни опаковки от 10, 20, 30, 60, 90, 120 или 180 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Исландия

**Производител**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Румъния

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Листовка: информация за потребителя**

**Иматиниб Actavis 400 mg филмирани таблетки**

иматиниб (imatinib)

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

1. Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.

- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.

- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis

3. Как да приемате Иматиниб Actavis

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Иматиниб Actavis и за какво се използва**

Иматиниб Actavis е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при заболяванията описани по-долу. Това включва няколко вида рак.

**Иматиниб Actavis се използва за лечение на:**

* **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ)**

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

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

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

**Иматиниб Actavis се използва също и за лечение на възрастни при:**

* **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група от кръвни заболявания, при които някои кръвни клетки започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да растат неконтролируемо. При някои подтипове на тези заболявания Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.
* **Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП).** ДФСП е рак на подкожните тъкани, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Actavis потиска растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка се използват съкращенията, когато се говори за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Actavis или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Actavis**

Иматиниб Actavis ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

**Не приемайте Иматиниб Actavis**

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

Ако описаното по-горе се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Actavis.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Actavis:

* aко имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
* ако приемате лекарството левотироксин, защото щитовидната Ви жлеза е отстранена.
* ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Actavis може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
* ако Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с Иматиниб Actavis, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

Ако нещо от описаното по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете** **Иматиниб Actavis**.

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

**По време на лечението с Иматиниб Actavis информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности).

Докато приемате Иматиниб Actavis Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

**Деца и юноши**

Иматиниб Actavis също така е предназначен за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Ph-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Actavis, може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

**Други лекарства и Иматиниб Actavis**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), както и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Actavis при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Actavis като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Actavis по-малко ефективен. Иматиниб Actavis може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

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

**Бременност, кърмене и фертилитет**

* Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
* Иматиниб Actavis не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове, ако приемате Иматиниб Actavis по време на бременност.
* На жени, при които е възможно забременяване се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
* Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Actavis и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
* Препоръчва се пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Actavis да се консултират с лекуващия си лекар.

**Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

**Иматиниб Actavis съдържа лецитин (соя)**

Ако сте алергични към фъстъци или соя не използвайте този продукт.

**Иматиниб Actavis съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да приемате Иматиниб Actavis**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Actavis, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Actavis може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Actavis, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

**Колко Иматиниб Actavis да приемате**

**Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Иматиниб Actavis да приемате.

* **Ако се лекувате за ХМЛ:**

Обичайната начална доза е 600 mgкоито се приемат като една таблетка от 400  mg и 2 таблеткиот 100  mg **веднъж** дневно.

Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза в зависимост от това как отговаряте на лечението. Ако Вашата дневна доза е 800 mg (2 таблетки), Вие трябва да приемате една таблетка сутрин и втора таблетка вечер.

* **Ако се лекувате за Ph-положителна ОЛЛ:**

Началната доза е 600 mg, които се приемат като 1 таблетки   от 400 mg, заедно с 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**

Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 таблетка **веднъж** дневно.

* **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**

Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 таблетка от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 1 таблетка от 400 mg **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

* **Ако се лекувате за ДФСП:**

Дозата от 800 mg (2 таблетки) трябва да се приема като 1 таблетка сутрин и 1 таблетка вечер.

**Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиниб Actavis трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Actavis ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Ph-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

**Кога и как да приемате Иматиниб Actavis**

* **Приемайте Иматиниб Actavis по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиниб Actavis.
* **Поглъщайте таблетките цели с голяма чаша вода.**

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Ако не можете да погълнете таблетките, можете да ги разтворите в чаша чиста или минерална вода или ябълков сок:

* Използвайте около 200 ml за всяка таблетка от 400 mg.
* Разбъркайте с лъжица, докато таблетките се разтворят напълно.
* След като таблетките се разтворят, изпийте незабавно цялото съдържание на чашата. Възможно е по чашата да останат следи от разтворените таблетки.

**Колко дълго да се приема Иматиниб Actavis**

Приемайте Иматиниб Actavis всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб Actavis**

Ако случайно приемете повече капсули, **кажете веднага на Вашия лекар**. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

**Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб Actavis**

* Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага, след като си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
* След това продължете по обичайната схема.
* Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

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

* Бързо покачване на теглото. Иматиниб Actavis може да предизвика задържане на вода в организма (силно задържане на течности);
* Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Actavis може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
* Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

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

* Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
* Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
* Усещане за прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
* Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
* Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
* Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
* Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
* Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
* Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система като кървене или вътречерепен/мозъчен оток);
* Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
* Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
* Болка в бедрата или затруднения при ходене;
* Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
* Внезапно подуване и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
* Намален слух;
* Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
* Образуване на синини;
* Болка в стомаха с гадене (повдигане);
* Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
* Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
* Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и ниски нива на калций и фосфор в кръвта);
* Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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

* Комбинация от обширен тежък обрив, гадене, висока температура, високо ниво на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, болка в гърдите / дискомфорт, силно намалява отделянето на урина и чувство за жажда и т.н. (признаци на свързана с лечението алергична реакция).
* Хронична бъбречна недостатъчност.
* Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит B в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

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

* Главоболие или усещане за умора;
* Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
* Обрив;
* Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с иматиниб или след като сте спрели приема на иматиниб;
* Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
* Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

* Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
* Усещане за замаяност или слабост;
* Нарушения на съня (безсъние);
* Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
* Кървене от носа;
* Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
* Сърбеж;
* Необясним косопад или изтъняване на косата;
* Изтръпване на дланите или стъпалата;
* Ранички в устата;
* Болка и подуване на ставите;
* Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
* Понижена или повишена чувствителност на кожата;
* Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

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

* Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
* Болезнени и/или с мехури кожни лезии.
* Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е тежка, **информирайте Вашия лекар**.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Иматиниб Actavis**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

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

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Иматиниб Actavis**

- Активното вещество е: иматиниб (под формата на мезилат). Всяка таблетка съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

- Другите съставки са целулоза, микрокристална; коповидон, кросповидон, натриев стеарилфумарат, силициев диоксид (колоиден хидрофобен и колоиден безводен), поливинилов алкохол частично хидролизиран, талк, железен оксид, жълт (E172), титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172), лецитин (соя) (E322), ксантова гума (E415).

**Как изглежда Иматиниб Actavis и какво съдържа опаковката**

Овална, двойноизпъкнала тъмножълта до кафеникава филмирана таблетка, с изпъкнало релефно фирмено лого от едната страна и „37” с делителна черта от другата страна.

*Видове опаковки:*

Таблетките се предлагат в алуминиеви блистерни опаковки от 10, 30, 60 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Исландия

**Производител**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Румъния

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).