

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta formā).

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

Viena cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta formā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 12,518 mg laktozes monohidrāta.

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 50,072 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

3. izmēra cietās kapsulas ar oranžu korpusu un vāciņu.

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

00. izmēra cietās kapsulas ar gaiši brūnu korpusu un vāciņu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib medac ir paredzēts, lai ārstētu:

- pediatrikus pacientus, kuriem nesēn diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* – CML) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta;
- pediatrikus pacientus ar Ph+ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē;
- pieaugušos un pediatrikus pacientus ar Ph+ CML blastu krīzes laikā;
- pieaugušos un pediatrikus pacientus ar jaundiagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph+ ALL) apvienojumā ar ķīmijterapiju;
- monoterapijā pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL;
- pieaugušos pacientus ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor* – PDGFR) gēnu pārkārtošanos;
- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome* – HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* – CEL) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos;

- pieaugušos pacientus ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušos pacientus ar recidivējošu un/vai metastātisku DFSP, kuriem nav piemērota ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noteikta.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriem pacientiem pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez CML progresēšanas, hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji Ph+ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs HES/CEL gadījumā un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs pieaugušajiem pacientiem nerezecējamās un/vai metastātiskās DFSP gadījumā. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību, izņemot jaundiagnosticētas hroniskas fāzes CML gadījumā, nav.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām un ļaundabīgām sarkomām ārstēšanā.

Ja nepieciešamas 400 mg un lielākas devas (skatīt ieteikumus par devām tālāk tekstā) ir pieejama 400 mg kapsula (nedalāma).

Nozīmētā deva jālieto iekšķīgi, ēdot vai uzdzerot lielu glāzi ūdens, lai samazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg un 600 mg devas jālieto reizi dienā, bet 800 mg dienas deva jālieto pa 400 mg divas reizes dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem, kas nespēj norīt kapsulas (piemēram, pediatriem pacientiem), to saturu var šķīdināt glāzē negāzēta minerālūdens vai ābolu sulas.

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits asinīs vai kaulu smadzenēs $\geq 30\%$ vai ekstramedulārā slimība, izņemot hepatosplenomegāliju.

Terapijas ilgums: klīniskajos pētījumos imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Iespēju palielināt devu no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem ar blastu krīzi iespējams apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozu nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas CML terapijai pediatriem pacientiem

Devas pediatriem pacientiem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Pediatrijas pacientiem ar CML hroniskā un akcelerācijas fāzē ir ieteicama deva $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg). Akcelerācijas fāze ir starpfāze starp hronisko fāzi un blastu krīzes sākšanos; to uzskata par pirmo rezistences pret terapiju izpausmi. Devu var lietot vienā reizē vai sadalīt 2 lietošanas reizēs – viena deva no rīta un otra – vakarā. Pediatrikajā praksē ieteiktās devas pašlaik pamatojas uz datiem no ļoti neliela pediatriku pacientu skaita (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pieredzes par bērnu, kuri jaunāki par 2 gadiem, ārstēšanu nav.

Devas palielināšana no 340 mg/m² dienā uz 570 mg/m² dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var apsvērt, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā imatiniba deva ir 600 mg dienā. Ārstējot šo slimību, hematoloģijas speciālistiem jānodrošina terapijas uzraudzība visos ārstēšanas posmos.

Terapijas režīms: pamatojoties uz esošajiem datiem, imatinibs uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošumu, lietojot 600 mg/dienā devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem ar jaundiagnosticētu Ph+ ALL. Imatiniba terapijas ilgums var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar imatinibu devusi labākus rezultātus.

Pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL imatiniba monoterapiju ar 600 mg/dienā devu var lietot līdz slimības progresēšanai.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

Devas bērniem jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m²). Bērniem ar Ph+ ALL ir ieteicama attiecīgi 340 mg/m² liela zāļu dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ir 400 mg dienā.

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā ārstēšanu ar imatinibu turpināja līdz slimības progresēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas – 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā imatiniba deva pacientiem ar HES/CEL ir 100 mg dienā.

Šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja nav blakusparādību un novērtējums liecina par nepietiekamu atbildes reakciju uz terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas DFSP terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā imatiniba deva pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā visās indikācijās pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem

Nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Ja imatiniba lietošanas laikā attīstās smagas, nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības, ārstēšana ir jāatliek, līdz parādību simptomi izzūd. Vēlāk atkarībā no nevēlamo blakusparādību sākotnējā smaguma terapiju var atsākt.

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (*Institutional Upper Limit of Normal* – IULN jeb NAR) vai aknu transamināžu līmenis vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz <1,5 NAR, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz <2,5 NAR. Pēc tam terapiju var turpināt, samazinot imatiniba dienas devu.

Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg, vai no 800 mg līdz 600 mg, bet pediatrikiem pacientiem – no 340 mg/m² līdz 260 mg/m² dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Smagas neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā, ieteicams samazināt zāļu devu vai pārtraukt terapiju, kā norādīts tabulā zemāk.

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā.

Terapeitiskā indikācija	Toksicitāte: neitropēnija un trombocitopēnija	Devu izmaiņas
HES/CEL (sākotnējā deva – 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥75 x 10 ⁹ /l. 2.Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
CML hroniskā fāze, MDS/MPD (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥75 x 10 ⁹ /l. 2.Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3.Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 300 mg.
CML hroniskā fāze pediatrikiem pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥75 x 10 ⁹ /l. 2.Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3.Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 260 mg/m ² .
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /l	1.Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2.Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 400 mg. 3.Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4.Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥20 x 10 ⁹ /l. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg.
CML akcelerācijas fāze pediatrikiem pacientiem un blastu krīze (sākotnējā deva – 340 mg/m ²)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /l	1.Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2.Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 260 mg/m ² . 3.Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m ² . 4.Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba

		lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m ² .
DFSP (deva 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatiniba devu 600 mg. 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 400 mg.
ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits. ^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgās terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

Pediatrija: pieredzes par lietošanu bērniem ar CML līdz 2 gadu vecumam un ar Ph+ ALL līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu) nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar MDS/MPD un DFSP ir ļoti ierobežota. Pieredzes par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar HES/CEL nav.

Imatiniba drošība un efektivitāte, lietojot bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta klīniskajos pētījumos. Pašlaik pieejamie publicētie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nevar.

Aknu mazspēja: imatinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto mazākā ieteicamā deva – 400 mg dienā. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu klasifikācija.

Aknu darbības traucējumi	Aknu funkcionālie testi
Viegli	Kopējais bilirubīns: = 1,5 NAR ASAT: >NAR (var būt normāla vai <NAR, ja kopējais bilirubīns ir >NAR)
Vidēji smagi	Kopējais bilirubīns: >1,5–3,0 NAR ASAT: jebkāda
Smagi	Kopējais bilirubīns: >3–10 NAR ASAT: jebkāda

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotransferāze.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, kā sākuma deva jānozīmē mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt. Ja panesamība ir laba, devu var palielināt nepietiekamas efektivitātes gadījumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki: gados vecākiem cilvēkiem imatiniba farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Klīnisko pētījumu laikā, iekļaujot vairāk nekā 20% pacientu vecumā no 65 gadiem, nav novērotas nozīmīgas zāļu farmakokinētikas izmaiņas, kas saistītas ar pacienta vecumu. Speciāli ieteikumi par devām gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešami.

Lietošanas veids

Nozīmētā deva jālieto, ēdot vai uzdzerot lielu glāzi ūdens, lai samazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg vai 600 mg devas jālieto vienu reizi dienā, bet 800 mg devas jālieto pa 400 mg divas reizes dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem, kuri nespēj norīt apvalkotās tabletes, tās var šķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja imatinibu nozīmē vienlaicīgi ar citām zālēm, ir iespējama zāļu mijiedarbība. Lietojot imatinibu vienlaicīgi ar proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, noteiktiem makrolīdu grupas līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimozīdu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezomibu, docetakselu, hinidīnu) vai varfarīnu un citiem kumarīna atvasinājumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga imatiniba un zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazona, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātu), lietošana var būtiski samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tādēļ ir jāizvairās no vienlaicīgas imatiniba un spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipotireoze

Pacientiem, kuriem veikta tiroīdektomija un kuri saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba terapijas laikā, ziņots par klīniskiem hipotireozes gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH – *thyroid-stimulating hormone*) līmenis.

Hepatotoksicitāte

Imatinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās un tikai 13% izdalās caur nierēm. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) rūpīgi jākontrolē perifērā asinsaina un aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka GIST pacientiem var būt metastāzes aknās, kā rezultātā ir iespējami aknu darbības traucējumi.

Saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tajā skaitā aknu mazspēju un aknu nekrozi. Imatinibu kombinējot ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām, novērots palielināts nopietnu ar aknu bojājumu saistītu blakusparādību skaits. Ja imatinibu kombinē ar ķīmijterapijas shēmām, kas, kā zināms, saistītas ar aknu darbības traucējumiem, nepieciešams rūpīgi kontrolēt aknu darbību (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar imatiniba, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar imatiniba, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesen diagnosticētu CML, kuri lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādēļ ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacientu ķermeņa masu. Negaidīta, strauja pacienta ķermeņa masas palielināšanās ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jānozīmē piemēroti atbalstoši un terapeitiski pasākumi. Klīniskajos pētījumos šīs blakusparādības biežāk novēroja gados vecākiem cilvēkiem, kā arī

pacienti ar sirds slimību anamnēzē. Tādēļ, ārstējot pacientus ar sirds darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimību

Pacienti ar sirds slimībām, sirds mazspējas riska faktoriem vai nieru mazspēju anamnēzē rūpīgi jānovēro, un ikviens pacients ar sirds vai nieru mazspēju saistītiem simptomiem vai pazīmēm jāizmeklē un jāārstē.

Pacienti ar hipereozinofīlijas sindromu (HES) un slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi bija saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, lietojot sistēmiskos steroīdus, asinsriti nodrošinot pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti reti blakusparādību ziņojumi par sirds darbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/hroniskas eozinofīlās leikozes (CEL) pacientiem jāapsver imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecības rūpīga izvērtēšana.

Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar mielodisplastisku/mieloproliferatīvu slimību (MDS/MPD), kas saistīta ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni, pirms imatiniba lietošanas apsverama konsultācija pie kardioloģijas speciālista, ehokardiogrammas veikšana un troponīna noteikšana serumā. Ja kādā no šiem izmeklējumiem ir novirzes, ārstēšanas sākumā apsverama kardioloģijas speciālista uzraudzība un profilaktiska sistēmisko steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaicīgi ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā pacientiem ar nerezecējamu un/vai metastatisku GIST ir aprakstīta gan kuņģa-zarnu trakta, gan audzēja asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi), kas paaugstina jebkāda veida asiņošanas risku GIST pacientiem, nav noteikti. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un nosliece uz asiņošanu ir daļa no GIST klīniskās gaitas, visiem pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

Turklāt pacientiem ar CML, ALL un citām slimībām (skatīt 4.8. apakšpunktu) pēcreģistrācijas periodā ziņots par kuņģa antrālo vaskulāro ectāziju (GAVE – *gastric antral vascular ectasia*) – retu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas iemeslu. Nepieciešamības gadījumā var apsvērt ārstēšanas ar imatinibu pārtraukšanu.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) attīstību pirms imatiniba terapijas uzsākšanas ieteicams koriģēt klīniski nozīmīgu dehidratāciju un ārstēt augstu urīnskābes līmeni asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laboratoriskie izmeklējumi

Imatiniba terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. CML pacientu ārstēšana ar imatinibu ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju. Tomēr šo citopēniju rašanās drīzāk ir saistīta ar ārstējamās slimības stadiju, un tās biežāk novēroja pacientiem ar CML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos nekā pacientiem ar CML hroniskā fāzē. Imatiniba terapiju var pārtraukt vai samazināt devu atbilstoši ieteikumiem 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem, kuri lieto imatinibu, regulāri jākontrolē aknu darbība (transamināzes, bilirubīns un sārmainā fosfatāze).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, sakarā ar paaugstināto alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltumvielas, kas saista imatinibu) līmeni plazmā šiem pacientiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto mazākā sākuma deva. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

ārstēšanā jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšana ar imatinibu var būt saistīta ar klīniski nozīmīgām nieru funkciju izmaiņām. Tādēļ nieru funkcijas ir jāizvērtē pirms terapijas ar imatinibu uzsākšanas un rūpīgi jākontrolē terapijas laikā, īpašu uzmanību veltot pacientiem ar nieru funkciju traucējumu riska faktoriem. Ja tiek novēroti nieru darbības traucējumi, jānozīmē atbilstoša rīcība un ārstēšana saskaņā ar standarta ārstēšanas vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Saņēmti ziņojumi par augšanas aiztures gadījumiem bērniem līdz pirmspusaudžu vecumam, kuri lietoja imatinibu. Novērošanas pētījumā pediatrikā populācijā ar CML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par auguma standartnovirzes vērtības mediānas statistiski būtisku samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divām mazām apakšgrupām neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga pediatriko pacientu augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktoze

Imatinib medac satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes/galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP3A4 aktivitāti (piemēram, tādi proteāzes inhibitori kā indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, tajā skaitā ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols; noteikti makrolīdu grupas līdzekļi, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un telitromicīns), var palēnināt imatiniba metabolismu un paaugstināt tā koncentrāciju. Veseliem pētījumu subjektiem, lietojot imatinibu vienlaicīgi ar vienu ketokonazola devu (CYP3A4 inhibitors), novēroja nozīmīgu zāļu iedarbības pastiprināšanos (imatiniba vidējās C_{max} un AUC vērtības palielinājās attiecīgi par 26% un 40%). Lietojot imatinibu vienlaicīgi ar CYP3A4 grupas enzīmu inhibitoriem, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti), var ievērojami samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, pēc kā sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka imatinibs inhibē CYP3A4. Tādēļ, lietojot imatinibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimozīdu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezomibu, docetakselu un hinidīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Imatinibs var paaugstināt citu CYP3A4 metabolizēto zāļu (piemēram, triazolbenzodiazepīnu, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatoru, dažu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, t.i., statīnu u.c.) koncentrāciju plazmā.

Ņemot vērā zināmo paaugstināto asiņošanas risku saistībā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija), pacientiem, kuriem nepieciešama antikoagulantu lietošana, kumarīna atvasinājumu, piemēram, varfarīna, vietā jāsaņem mazmolekulārais vai standarta heparīns.

In vitro imatinibs koncentrācijās, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot 400 mg imatiniba divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metoprololu. Nozīmējot imatinibu pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

In vitro imatinibs inhibē paracetamola O-glikuronidāciju ar Ki vērtību 58,5 mikromol/l. Šī inhibīcija nav novērota *in vivo* pēc 400 mg imatiniba un 1000 mg paracetamola lietošanas. Lielākas imatiniba un paracetamola devas nav pētītas.

Tādēļ, lietojot vienlaicīgi imatinibu un paracetamolu lielās devās, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija un kas saņem levotiroksīnu imatiniba terapijas laikā, var samazināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots. Pacientiem, kam veikta tireoīdektomija un kas saņem levotiroksīnu un imatinibu, ieteicams ievērot piesardzību.

Ir pieejama klīniskā pieredze par imatiniba lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem ar Ph+ ALL, bet imatiniba un ķīmijterapijas shēmu zāļu-zāļu mijiedarbība nav pilnībā noskaidrota. Iespējama imatiniba izraisīto blakusparādību, piemēram, hepatotoksicitātes, mielosupresijas un citu blakusparādību, pastiprināšanās, un saņemti ziņojumi, ka vienlaicīga lietošana kopā ar L-asparagināzi var būt saistīta ar palielinātu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot imatinibu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, jāievēro īpaša piesardzība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem sievietēm, kuras lietojušas Imatinib medac. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), un iespējamais risks auglim nav zināms. Imatinibu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Ja zāles lieto grūtniecības laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos cilvēka pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka pienā. Pētījumā vienai pacientei noteikts, ka attiecība starp imatiniba un tā metabolīta koncentrāciju mātes pienā un plazmā ir attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka mātes pienā pārsvarā izdalās imatiniba metabolīts. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu kopējā iedarbība būs neliela (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes, kuras lieto imatinibu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos standartpētījumos nekonstatēja ietekmi uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma imatinibu, nav veikti, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar imatinibu, ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti ir jābrīdina, ka imatiniba terapijas laikā ir iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, reiboņi, neskaidra redze vai miegainība. Tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām ir iespējami dažādi medicīniski stāvokļi, kuru dēļ sakarā ar pamatslimības simptomu dažādību, tās progresēšanu un vairāku zāļu vienlaicīgu lietošanu ir grūti novērtēt nevēlamo blakusparādību cēloņus.

CML klīniskajos pētījumos 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgas interferona terapijas pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību dēļ. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu imatiniba izraisīto nevēlamo blakusparādību dēļ.

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, bija līdzīgas. Salīdzinot ar GIST pacientiem, CML pacientiem biežāk novēroja kaulu smadzeņu nomākumu, kas, iespējams, ir saistīts ar pamatslimību. Klīniskā pētījumā pacientiem ar nerezecējamu un/vai metastatisku GIST 7 (5%) pacientiem novēroja 3. vai 4. smaguma pakāpes (pēc CTC terminoloģijas) asiņošanu kuņģa-zarnu traktā (3 pacientiem), audzēja asiņošanu (3 pacientiem) un vienlaicīgi abas blakusparādības (1 pacientam). Kuņģa-zarnu trakta audzēju vietās var rasties kuņģa-zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa-zarnu trakta un audzēja asiņošana var būt smaga un dažkārt letāla. Visbiežāk ($\geq 10\%$ gadījumu) ziņotās šo zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības abu indikāciju gadījumā bija viegli izteikta slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, nogurums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visos pētījumos bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – periorbitālu un apakšējo ekstremitāšu tūska. Tomēr šīs tūskas retos gadījumos bija smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos līdzekļus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot imatiniba devu.

Pacientiem ar Ph+ ALL, kombinējot imatinibu ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām, novēroja pārejošu aknu toksicitāti, kas izpaudās kā transamināžu līmeņa paaugstināšanās un hiperbilirubinēmija. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šim brīdim saņemtie ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām bērniem atbilst šī brīža zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem ar Ph+ ALL. Drošuma datubāze bērniem ar Ph+ ALL ir ļoti ierobežota, tomēr nav identificēti jauni drošuma riski.

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūska un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūska vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidrums aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un lietojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi izsvīduma pleirā, sastrēguma sirds mazspējas un nieru mazspējas dēļ ir iestājusies nāve.

Pediatrikajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos, ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, norādot biežākās vispirms.

1. tabulā ir minētas blakusparādības un to biežums.

1. tabula. Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti</i>	Sēnīšu infekcija
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
<i>Bieži</i>	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofīlija, limfadenopātija
<i>Reti</i>	Hemolītiska anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Anoreksija
<i>Retāk</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti</i>	Hiperkaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	Bezmiegs
<i>Retāk</i>	Depresija, samazināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
<i>Retāk</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska
<i>Reti</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*

Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti</i>	Aritmija, priekšskambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ¹¹ , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopēcija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulozi izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AÇEP)
<i>Nav zināmi</i>	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, to skaitā mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Avaskulāra nekroze/gūžas nekroze*, augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	

<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks <i>corpus luteum</i> /hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, drudzis, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūškurvī, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Par šī tipa reakcijām ziņots galvenokārt imatiniba pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tie ietver spontānos gadījumu ziņojumus, kā arī notiekošajos pētījumos, paplašinātas pieejamības programmās, klīniskās farmakoloģijas pētījumos un neapstiprinātu indikāciju zinātniskajos pētījumos novērotās nopietnās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots nenoteikta lieluma populācijā, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatiniba iedarbību.

- 1) Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu CML un pacientiem ar GIST. Transformēta CML ir slimības stadija pēc progresēšanas no hroniskās fāzes akcelerācijas fāzē (AP) vai blastu krīzē (BC).
- 2) Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3) Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, to skaitā sastrēguma sirds mazspēju biežāk novēroja pacientiem ar transformētu CML nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 4) Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu CML (CML-AP un CML-BC).
- 5) Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu CML (CML-AP un CML-BC) nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 6+7) Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST.
- 8) Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
- 9) Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
- 10) Muskuļu un kaulu sāpes un ar tām saistīti traucējumi biežāk novēroti pacientiem ar CML nekā pacientiem ar GIST.
- 11) Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts:

Saistībā ar Bcr-Abl TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, jo īpaši – neitropēnija un trombocitopēnija, kas biežāk novērota, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījuma laikā). Tomēr citopēniju biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimību

akcelerācijas fāzē novēro 4 un 6 reizes biežāk (59–64% un 44–63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% – trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANC <0,5 x 10⁹/l) un trombocitopēniju (trombocīti <10 x 10⁹/l) novēro attiecīgi 3,6% un <1% pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu vidējais ilgums parasti bija attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var novērst vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu, bet retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi.

Pediatrijas pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, to skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaudās pirmo dažu mēnešu laikā tūlīt pēc terapijas uzsākšanas.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar nerezecējamu un/vai metastatisku GIST par 3. un 4. smaguma pakāpes anēmiju ziņots attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. Vismaz dažiem pacientiem šī anēmija var būt saistīta ar asiņošanu kuņģa-zarnu traktā vai audzēja asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes neitropēniju novēroja attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēniju – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija neradās nevienam pacientam. Leikocītu (*White Blood Cells* – WBC) un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

CML pacientiem novēroja izteiktu transamināžu (<5%) vai bilirubīna (<1%) līmeņa paaugstināšanos, un to parasti novērsa, samazinot devu vai pārtraucot zāļu lietošanu (šo epizožu vidējais ilgums bija aptuveni viena nedēļa). Aknu darbības laboratorisko rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca mazāk nekā 1% CML pacientu. GIST pacientiem (B2222 pētījums) 6,8% gadījumu novēroja 3. vai 4. pakāpes ALAT (alanīna aminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos un 4,8% gadījumu – 3. vai 4. pakāpes ASAT (aspartāta aminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos. Bilirubīna līmeņa pieaugums bija mazāks par 3%.

Ir bijuši citolītiska un holestātiska hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, no kuriem daži ir ar letālu iznākumu (ieskaitot vienu pacientu, kas bija saņēmis lielu paracetamola devu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par zāļu devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Literatūrā aprakstīti un saņemti spontāni ziņojumi par atsevišķiem imatiniba pārdozēšanas gadījumiem.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā šajos ziņojumos ziņotais iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti tālāk.

Pieaugušo populācija

No 1200 mg līdz 1600 mg (ārstēšanas ilgums robežās no 1 līdz 10 dienām): slikta dūša, vemšana, caureja, izsitumi, eritēma, tūska, pietūkums, nogurums, muskuļu spazmas, trombocitopēnija, pancitopēnija, sāpes vēderā, galvassāpes, samazināta ēstgriba.

No 1800 mg līdz 3200 mg (līdz pat 3200 mg dienā 6 dienu laikā): nespēks, mialģija, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sāpes kuņģa-zarnu traktā.

6400 mg (viena deva): literatūrā aprakstīts viens gadījums par pacientu, kuram radās slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, sejas pietūkums, samazinājās neitrofilo leukocītu skaits, paaugstinājās transamināžu līmenis.

No 8 g līdz 10 g (viena deva): saņemti ziņojumi par vemšanu un sāpēm kuņģa-zarnu traktā.

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leukocītu skaits asinīs un radās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs proteīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (*stem cell factor* – SCF) receptoru, ko kodē c-Kit protoonkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas mediētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir proteīnkināzes inhibitors, kas *in vitro*, *in vivo* un šūnu līmenī spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzi. Savienojums selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leukēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML, kā arī ALL pacientiem.

In vivo, izmantojot Bcr-Abl pozitīvas audzēja šūnas dzīvnieku modeļos, savienojumam kā atsevišķai vielai ir pretaudzēju aktivitāte.

Imatinibs ir arī trombocītu augšanas faktora (Platelet-derived Growth Factor – PDGF), PDGF-R, cilmes šūnu faktora (SCF) un c-Kit tirozīnkināzes receptoru inhibitors, un inhibē PDF un SCF mediētos šūnu procesus. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija saplūšanas ar dažādām partnerolbaltumvielām rezultātā vai būtiska PDGF ražošana. Imatinibs inhibē šūnu signālu pārvadi un šūnu proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Imatiniba efektivitāti pamato kopējā hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji un dzīvildze bez slimības progresēšanas. Nav kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanu vai dzīvildzes pieaugumu.

Plašs, starptautisks, atklāts, nekontrolēts II fāzes pētījums veikts, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) CML slimības blastu krīzes fāzē. Klīniskajā pētījumā 38% pacientu vecums bija ≥ 60 gadi, bet 12% pacientu vecums bija ≥ 70 gadi.

Turklāt divos I fāzes un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti pediatriskie pacienti.

Mieloīdo blastu krīze: pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdo blastu krīzi. 95 pacienti (37%) iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju (“iepriekš ārstētie” pacienti) slimības akcelerācijas fāzes vai blastu krīzes ārstēšanai, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma (“iepriekš neārstētie” pacienti).

Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams lietot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu (piemēram, blastu izzušana no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu rādītāju atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanos hroniskajā fāzē. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā vidējā dzīvildze iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

2. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem CML pētījumā

	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloīdo blastu krīze (n=260)
	% pacientu (TI ₉₅ %)
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (<i>Complete haematological response</i> – CHR)	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia</i> – NEL)	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase</i> – RTC)	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija	15% (11,2–20,4)
Pilnīga	7%
(Apstiprināta ³) [95% TI]	(2%) [0,6–4,4]
Daļēja	8%
¹ Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma): CHR: pētījumā 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blastu daudzums $< 5\%$ un nav ekstramedulāras patoloģijas]. NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. RTC: $< 15\%$ blastu BM un PB, $< 30\%$ blastu + promielocītu BM un PB, $< 20\%$ bazofilo leukocītu PB, nav ekstramedulāras patoloģijas, izņemot liesu un aknas. BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis. ² Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph+ metafāzes), daļēja (1–35%). ³ Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot nākamo kaulu smadzeņu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu izmeklējuma.	

Limfoīdo blastu krīze: I fāzes pētījumos iekļauto pacientu skaits bija ierobežots (n=10). Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 70%. Tās ilgums – 2–3 mēneši.

Pediatrikie pacienti: kopumā 26 pediatrikie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar CML hroniskā fāzē (n = 11) vai blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozi (n = 15) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² (n=5), 340 mg/m² (n=9), 440 mg/m² (n=7) un 570 mg/m² (n=5) lielas imatiniba

devas dienā. No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar M₁CyR rādītāju – 77%.

Kopumā 51 pediatrijas pacients ar jaunatklātu un neārstētu CML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma 340 mg/m² imatiniba dienā, ja vien netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapija pediatrikiem ar jaunatklātu CML izraisīja strauju atbildes reakciju ar pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (CHR) 78% 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Augsto CHR rādītāju pavada pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija (CCyR) 65%, kas ir salīdzināma ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Turklāt daļēju citoģenētisku atbildes reakciju (PCyR) novēroja vēl 16% pacientu, kur M₁CyR bija 81%. Vairākums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju (CCyR), CCyR sasniedza vidēji 3 līdz 10 mēnešu laikā ar vidējo laiku līdz atbildes reakcijai 5,6 mēneši, pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus imatinibam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Filadelfijas hromosomas (bcr-abl translokācija) pozitīvu hronisku mieloleikozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Jaundiagnosticēta Ph+ ALL: kontrolētā pētījumā (ADE10), salīdzinot imatinibu ar ķīmijterapijas indukciju, 55 jaundiagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to monoterapijā, nozīmīgi biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Lietojot glābjošo terapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas vai bija vāja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazināšanos ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā (p=0,02) pēc 2 terapijas nedēļām. Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt 3. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma plānojumu, nenovēroja nekādas remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirības, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan attiecībā uz remisijas ilgumu (p=0,01), gan dzīvildzi bez slimības simptomiem (p=0,02).

Rezultāti, kas novēroti 211 jaundiagnosticētas Ph+ ALL pacientu grupā četros nekontrolētos klīniskajos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) atbilst iepriekš aprakstītajiem rezultātiem. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt 3. tabulu) nodrošināja pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītāju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāju 90% (19 no 21 novērtējama pacienta). Pilnīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs bija 48% (49 no 102 novērtējamiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un bija labāka nekā vēsturiskajām kontrolēm (DFS p<0,001; OS p<0,0001) divos iepriekšējos pētījumos (AJP01 un AUS01).

3. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3., 4., 5. dienā; MTX 12 mg intratekāli 1. dienā.
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 6.–7., 13.–16. dienā; VCR 1 mg i.v. 7. un 14. dienā; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h) 7., 8., 14. un 15. dienā; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) 1. dienā; Ara-C 60 mg/m ² i.v. 22.–25., 29.–32. dienā.
Konsolidācijas	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h) 1. un 15. dienā;

terapija I, III, V	6-MP 25 mg/m ² iekšķīgi 1.–20. dienā
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 1.–5. dienā; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.–5. dienā.
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² i.v. 1.–3., 15.–16. dienā; VCR 2 mg kopējā deva i.v. 1., 8., 15. un 22. dienā; CP 750 mg/m ² i.v. 1. un 8. dienā; prednizons 60 mg/m ² iekšķīgi 1.–7., 15.–21. dienā; IDA 9 mg/m ² iekšķīgi 1.–28. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; Ara-C 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; metilprednizolons 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā.
Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h) 1.–4. dienā; mitoksantrons 10 mg/m ² i.v. 3.–5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā; metilprednizolons 40 mg intratekāli 1. dienā.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3.–5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; VCR 2 mg i.v. 6., 13. un 20. dienā; daunorubicīns 45 mg/m ² i.v. 6.–7., 13.–14. dienā.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. un 46. dienā; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28.–31., 35.–38., 42.–45. dienā; 6-MP 60 mg/m ² iekšķīgi 26.–46. dienā;
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; vindesīns 3 mg/m ² i.v. 1. dienā; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā; etoposīds 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4.–5. dienā; Ara-C 2 x 2 g/m ² (3 h, q 12 h) 5. dienā.
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. dienā; daunorubicīns 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.–3. dienā; vinkristīns 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. un 21. dienā; prednizolons 60 mg/m ² /dienā iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā un Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2.–3. dienā, 4 cikli.
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. dienā; prednizolons 60 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā.
Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD shēma: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1.–3. dienā; vinkristīns 2 mg i.v. 4. un 11. dienā; doksorubicīns 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. dienā; DEX 40 mg/dienā 1.–4. un 11.–14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2.–3. dienā (kopumā 8 kursi).
Uzturošā terapija	VCR 2 mg i.v. katru mēnesi, 13 mēnešus; prednizolons 200 mg iekšķīgi 5 dienas mēnesī, 13 mēnešus.
Visas ārstēšanas shēmas ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediatrikie pacienti: I2301, atvērta tipa, daudzcentru, sekvenciālu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā kopumā tika iekļauti 93 bērni, pusaudži un gados jauni pieaugušie (vecumā no 1 līdz 22 gadiem) ar Ph+ ALL, kuri tika ārstēti ar imatinibu (340 mg/m²/dienā) kombinācijā ar intensīvu ķīmijterapiju pēc indukcijas terapijas. Imatinibs tika periodiski lietots 1.–5. kohortā, no kohortas uz kohortu palielinot terapijas ilgumu un paātrinot imatiniba lietošanas sākšanas brīdi; 1. kohortā izmantoja vismazāk intensīvo terapiju, bet 5. kohortā izmantoja visintensīvāko (garākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu) terapiju ar imatinibu. Ilgstoša imatiniba lietošana terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar kontroles grupu (n=120), kuri saņēma standarta ķīmijterapiju bez imatiniba, uzlaboja 4 gadu dzīvildzi bez slimības gadījumiem (*event-free survival* – EFS) (attiecīgi 69,6% vs. 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacientu saņēma hemopoēzes cilmes šūnu transplantātu.

4. tabula. Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.–5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.–5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.–5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.–15. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4.–13. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.–14. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.–7. dienā un 15.–21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.–36. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā

	<p>PEG-ASP (2500 SV/m², lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.–14. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot PO): 1.–7. dienā un 15.–21. dienā</p>
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	<p>Metotreksāts (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m², lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m²/dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā CPM (300 mg/m²/dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā MESNA (150 mg/m²/dienā, lietojot IV): 22.–26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.–36. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m², q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6000 SV/m², lietojot IM): 44. dienā</p>
Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) Cikli 1–4	<p>MTX (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m², lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m², lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot PO): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, PO): 8.–28. dienā Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m², lietojot IV): 29.–33. dienā CPM (300 mg/m², lietojot IV): 29.–33. dienā MESNA IV 29.–33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.–43. dienā</p>
Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) Cikls 5	<p>Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnosticēti CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnosticēti CNS3 VCR (1,5 mg/m²/dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot PO): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, lietojot PO): 11.–56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu, 6.–10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā</p>
Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) Cikli 6–12	<p>VCR (1,5 mg/m²/dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot PO): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, lietojot PO): 1.–56. dienā Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā</p>

G-CSF = granulocītu koloniju stimulējošais faktors, VP-16 = etoposīds, MTX = metotreksāts, IV = intravenozi, SC = subkutāni, IT = intratekāli, PO = perorāli, IM = intramuskulāri, ARA-C = citozīna arabinozīds, CPM = ciklofosfamīds, VCR = vinkristīns, DEX = deksametazons, DAUN = daunorubicīns, 6-MP = 6-merkaptopurīns, *E. Coli* L-ASP = L-asparagināze, PEG-ASP = PEG asparagināze, MESNA = 2-merkaptotētānsulfonāta nātrijs sāls, iii = vai kamēr MTX līmenis ir <0,1 µM, q6h = ik pēc 6 stundām, Gy = greijs

Pētījums AIT07 bija daudzcentru, atvērta tipa, randomizēts II/III fāzes pētījums, kur tika iekļauti 128 pacienti (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Drošuma dati no šī klīniskā pētījuma atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL: lietojot imatinibu monoterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9% pilnīga), nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs – 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejamības programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamiem pacientiem svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē, iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma, iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatiniba lietošanu šīs indikācijas gadījumā ir ļoti ierobežota un pamatojas uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Nav kontrolētu klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos. Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, lai novērtētu imatinibu dažādās pacientu grupās ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisku atbildes reakciju (PHR). Oriģinālās datu analīzes laikā trim no četriem pacientiem ar diagnosticētu PDGFR gēnu pārkārtošanos novēroja hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar Imatinib medac, izveidoja novērojumu datu reģistru (pētījums L2401), lai apkopotu ilgtermiņa drošuma un efektivitātes datus. 23 pacienti, kuri iekļauti šajā reģistrā, saņēma mediāno Imatinib medac dienas devu 264 mg (diapazons: 100 līdz 400 mg) ar mediāno ilgumu 7,2 gadi (diapazons: 0,1 līdz 12,7 gadi). Šī reģistra novērojošā rakstura dēļ hematoloģiskie, citoģenētiskie un molekulārie izvērtējuma dati no 23 iekļautajiem pacientiem bija pieejami attiecīgi 22, 9 un 17. Konservatīvi pieņemot, ka pacienti, kuriem trūka datu, bija bez atbildes reakcijas, CHR novēroja attiecīgi 20/23 (87 %) pacientiem, CcyR - 9/23 (39,1 %) pacientiem un MR 11/23 (47,8 %) pacientiem. Kad atbildes reakciju biežumu aprēķināja pacientiem, kuriem ir vismaz viens derīgs izvērtējums, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) un 11/17 (64,7 %).

Turklāt vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacientu ārstēja ar 400 mg imatiniba dienā, bet 3 pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildu informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinibu vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko patoloģiju izzušanu un saplūšanas transkripta samazināšanos vai izzušanu, nosakot ar RT-PCR. Hematoloģiskā atbildes reakcija un citoģenētiskā atbildes reakcija saglabājās attiecīgi vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un 47 mēnešus (16-59 intervālā). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes noteikšanas ir 65 mēneši (25-234 intervālā). Imatiniba lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabojumu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. Četrās (4) publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg

dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, lai novērtētu imatinibu dažādās pacientu grupās ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100-1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Turklāt 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā no 1+ līdz 44+ mēnešiem, izslēdzot no analīzes ziņojuma saņemšanas brīdī). Kā minēts jaunākajās publikācijās, 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo novērošanas laiku 28 mēneši (13-67 mēnešu diapazonā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu darbības traucējumu uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmas, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa-zarnu trakta orgānu sistēmās.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar HES/CEL nav veikti. Trīs (3) publikācijās ziņots par trim (3) pacientiem ar HES un CEL, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 16 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku, pilnīgu citoģenētisku un/vai pilnīgu molekulāru atbildes reakciju.

DFSP klīniskie pētījumi

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, iesaistot 12 pacientus ar DFSP, kuri tika ārstēti ar 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastātiska, lokāli recidivējoša pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīta par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārais efektivitātes pierādījums pacientiem pamatojās uz objektīvās atbildes reakcijas rādītājiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem 9 pacientiem bija atbildes reakcija, 1 pacientam – pilnīga atbildes reakcija un 8 pacientiem – daļēja atbildes reakcija. Trīs pacientiem no tiem, kuriem bija daļēja atbildes reakcija, turpmāk tika izārstēti ar ķirurģisku terapiju. Vidējais ārstēšanas ilgums pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. Pediatrikais pacients saņēma 400 mg/m²/dienā, ko vēlāk palielināja līdz 520 mg/m²/dienā. Pieciem (5) pacientiem bija atbildes reakcija, 3 pacientiem – pilnīga atbildes reakcija un 2 pacientiem – daļēja atbildes reakcija. Vidējais ārstēšanas ilgums publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz imatinibu, novēroja translokāciju t(17:22)(q22;q13) vai tās gēna produktu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar DFSP nav veikti. Trīs (3) publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

Imatiniba farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Zāļu farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts 1. dienā un vai nu 7., vai 28.dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Pēc iekšķīgas devas lietošanas novērota liela imatiniba plazmas AUC līmeņa mainība dažādiem pacientiem. Lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, imatiniba uzsūkšanās ātrums nedaudz samazinājās (C_{\max} samazinājās par 11% un t_{\max} pagarinājās par 1,5 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējas gastrointestinālas operācijas ietekme uz imatiniba uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijās imatiniba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 95%, galvenokārt ar albumīniem un alfa-skābajiem glikoproteīniem un nelielā daudzumā ar lipoproteīniem.

Biotransformācija

Galvenais cilvēka organismā cirkulējošais metabolīts ir N-demetilēts piperazīna atvasinājums, kura aktivitāte *in vitro* ir līdzīga pamatsavienojuma aktivitātei. Šī metabolīta AUC ir tikai 16% no imatiniba AUC. N-demetilētā metabolīta saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir līdzīga kā pamatsavienojumam.

Imatinibs un tā N-demetilētais metabolīts kopā nodrošina aptuveni 65% cirkulējošās radioaktivitātes ($AUC_{(0-48 \text{ st})}$). Atlikušo cirkulējošo radioaktivitāti nodrošina daudzi mazāki metabolīti.

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiuurīviela, norfloksacīns, penicilīns V), ko varētu lietot vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) spēj klīniski nozīmīgi inhibēt imatiniba metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 marķieru substrātu inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības bija attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2–4 μ mol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietotu zāļu CYP2D6 un/vai CYP3A4/5 mediētā metabolisma inhibīcija. Imatinibs neietekmē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā ($K_i = 34,7 \mu$ M), inhibē paklitaksela metabolismu. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka kā gaidāmā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

Pamatojoties uz atklāto savienojuma(-u) daudzumu pēc iekšķīgas ar 14 C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts fēcēs (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fēcēs), atlikuši daļa ir metabolīti.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota zāļu lietošana vienu reizi dienā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devas lielumam devu robežās no 25 mg līdz 1 000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba (farmako)kinētika nemainās un, ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos zāļu kumulācija ir 1,5–2,5 reizes lielāka.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem CML pacientiem, ir novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izklijes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Tiek uzskatīts, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu

nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums neietekmē imatiniba kinētiku.

Farmakokinētika pediatrikiem pacientiem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī pediatrikiem pacientiem imatinibs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri. Pediatrijas pacientiem lietotās devas 260 mg/m²/dienā un 340 mg/m²/dienā nodrošināja zāļu iedarbību, kas atbilst attiecīgi pieaugušajiem lietotajām 400 mg un 600 mg imatiniba devām. Salīdzinot AUC₍₀₋₂₄₎ astotajā un pirmajā dienā pēc devas 340 mg/m² dienā lietošanas un pēc atkārtotām devām, kas lietotas vienu reizi dienā, ir konstatēta 1,7 reizes lielāka kumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto farmakokinētisko datu analīzi pediatrijas pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (CML, Ph+ALL vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinibu), imatiniba klīrenss palielinās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (*body surface area* – BSA). Veicot korekciju pēc BSA, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, tādiem kā vecums, ķermeņa masa un ķermeņa masas indekss, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg reizi dienā) vai 340 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg reizi dienā), bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinibu 400 mg vai 600 mg reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

Imatinibs un tā metabolīti neizdalās caur nierēm ievērojamā daudzumā. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem koncentrācija plazmā ir augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šī palielināšanās ir aptuveni 1,5-2 reizes, kas atbilst par 1,5 reizēm palielinātam plazmas AGP, ar ko imatinibs cieši saistās. Iespējams, ka brīvā imatiniba klīrenss ir līdzīgs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību, jo izdalīšanās caur nierēm ir tikai neliels imatiniba eliminācijas ceļš (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lai gan farmakokinētiskās analīzes rezultāti liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības starp indivīdiem, imatiniba vidējā iedarbība pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nepalielinājās, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Imatiniba preklīniskais drošuma profils ir vērtēts žurkām, suņiem, pērtiķiem un trušiem.

Preklīniskajos pētījumos no žurkām, suņiem un pērtiķiem iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti liecina par nelielām vai vidēja smaguma hematoloģisko parametru izmaiņām žurkām un suņiem un pērtiķiem vienlaikus ar izmaiņām kaulu smadzenēs žurkām un suņiem.

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja nelielu vai vidēju transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu līmeņa pazemināšanos. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas. Suņiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, hepatocelulāra un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru kanāliņu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa (*blood urea nitrogen* – BUN) un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Žurkām 13 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot >6 mg/kg lielas zāļu devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāziju bez pārmaiņām seruma vai urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

39 nedēļas ilgā pētījumā ar pērtiķiem, lietojot mazāko zāļu devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešā daļa no maksimālās cilvēkam paredzētās devas (800 mg) un kas ir aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, netika noteikta deva, pēc kuras lietošanas nenovēro blakusparādības (*NOAEL – no observed adverse effect level*). Šiem dzīvniekiem terapijas sekas bija parastos apstākļos nomākto malārijas infekciju saasinājums.

Pārbaudot *in vitro* baktēriju šūnu testā (*Ames tests*), zīdītāju šūnu testā (peļu limfomas tests), kā arī *in vivo* žurku mikrokodoliņu testā, imatinibam nebija genotoksiskas ietekmes. Pozitīvi imatiniba genotoksicitātes rezultāti ir iegūti *in vitro* zīdītāju šūnu testā ar Ķīnas kāmjū olnīcu audiem, pētot klastogenitāti (hromosomu aberācijas tests) metaboliskas aktivācijas apstākļos koncentrācijā 125 µg/ml.

Divi ražošanas procesa starpprodukti, kas atrodas arī galaproduktā, ir mutagēni (pēc *Ames* testa rezultātiem). Viens no šiem starpproduktiem pozitīvu mutagenitāti uzrāda arī peļu limfomas testā.

Fertilitātes pētījumā žurku tēviņiem, kuri pirms pārošanās 70 dienas saņēma 60 mg/kg imatiniba, devu, kas atbilst maksimālajai klīniskajā praksē izmantojamajai devai (800 mg/dienā) un kas ir aprēķināta, ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu, samazinājās sēklinieku un to piedēkļu masa, kā arī kustīgo spermatozoīdu īpatsvars. Lietojot devu ≤20 mg/kg, šādas parādības nenovēroja. Arī suņiem, lietojot iekšķīgi ≥30 mg/kg, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazināšanos. Ja zāles 14 dienas pirms pārošanās un līdz pat 6. dienai pēc grūsnības iestāšanās ievadīja žurku mātītēm, ietekmi uz pārošanos vai grūsnu žurku skaitu nenovēroja. Ievadot 60 mg/kg devu, žurku mātītēm novēroja būtisku pēcimplantācijas augļa bojāeju un dzīvo augļu skaita samazināšanos. Šīs parādības nenovēroja, lietojot devu ≤20 mg/kg.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām novēroja sarkanus izdalījumus no maksts grūsnības 14. dienā vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas iekšķīgi saņēma devu 45 mg/kg dienā. Tādas pašas devas lietošanas gadījumā palielinājās arī nedzīvi dzimušu mazuļu, kā arī 0.–

4. pēcdzemdību dienā mirušo mazuļu skaits. Pēcnācēju 1. paaudzē (F_1), lietojot šo devu, vidējā ķermeņa masa no dzimšanas līdz dzīvnieku nonāvēšanai to ķermeņa masa un metienu skaits, kas sasniedza prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes dzīvnieku fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, palielinājās resorbcijas biežums un samazinājās dzīvo augļu skaits. Deva, pēc kuras lietošanas nenovēro ietekmi (*NOEL – no observed effect level*) dzīvnieku mātītēm un F_1 paaudzes pēcnācējiem bija 15 mg/kg dienā (atbilst vienai ceturtajai daļai no maksimālās cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

Imatinibs ir teratogēns žurkām, ievadot to organoģenēzes periodā ≥100 mg/kg devās, kas aptuveni atbilst maksimālajai klīniskajai devai cilvēkam – 800 mg/dienā, kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma. Teratogēnā iedarbība ietver eksencefāliju vai galvas smadzeņu trūci, iztrūkstošus/samazinātus frontālos un iztrūkstošus parietālos kaulus. Šādu iedarbību nenovēroja, lietojot devu ≤30 mg/kg.

Attiecībā uz zināmajiem mērķa orgāniem pieaugušām žurkām jaunu žurku attīstības toksikoloģijas pētījumā (10.–70. diena pēc dzemdībām) jaunus mērķa orgānus nekonstatēja. Jaunu žurku toksikoloģijas pētījumā novēroja ietekmi uz augšanu, maksts atveres un prepūcija separācijas aizkavēšanos, lietojot devu, kas apmēram 0,3–2 reizes pārsniedz vidējo pediatriko devu, ja lielākā ieteicamā deva ir 340 mg/m². Turklāt novēroja jaunu žurku mirstību (ap zīdīšanas pārtraukšanas laiku), lietojot devu, kas apmēram 2 reizes pārsniedz vidējo pediatriko devu, ja lielākā ieteicamā deva ir 340 mg/m².

2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, kuras saņēma imatinibu 15, 30 un 60 mg/kg/dienā, novēroja statistiski ticamu dzīvildzes samazināšanos, tēviņiem, kas saņēma 60 mg/kg/dienā un mātītēm, kas saņēma ≥30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves vai nonāvēšanas iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedera papilomas. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa, kas nesatur dziedzerus.

Prepūcija/klitora dziedzera papilomu/karcinomu novēroja, lietojot devas, sākot jau no 30 mg/kg/dienā, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam dienas laikā (atbilstoši AUC) attiecīgi 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un 0,4 reizes pārsniedz iedarbību pediatrijas pacientiem dienas laikā (atbilstoši AUC), lietojot 340 mg/m²/dienā. Deva, pēc kuras lietošanas nenovēroja iedarbību (*NOEL – no observed effect level*), bija 15 mg/kg/dienā. Nieru adenomu/karcinomu, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla papilomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsnieru serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas, kas nesatur dziedzerus, papilomas/karcinomas novēroja, lietojot 60 mg/kg/dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz iedarbību cilvēkam dienas laikā (atbilstoši AUC), attiecīgi 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un 1,2 reizes pārsniedz iedarbību pediatrijas pacientiem dienas laikā (atbilstoši AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, pēc kuras lietošanas nenovēroja iedarbību (*NOEL – no observed effect level*) bija 30 mg/kg/dienā.

Šīs atrades mehānisms karcinogenitātes pētījumos ar žurkām un tās nozīme cilvēkiem pagaidām nav skaidri.

Neļaudabīgi bojājumi, kas iepriekšējos preklīniskajos pētījumos netika novēroti, bija saistīti ar sirds-asinsvadu sistēmu, aizkuņģa dziedzeri, endokrīnās sistēmas orgāniem un zobiem. Visnopietnākās izmaiņas ietvēra sirds hipertrofiju un dilatāciju, kas dažiem dzīvniekiem izraisīja sirds mazspējas pazīmes.

Aktīvajai vielai imatinibam piemīt risks apkārtējai videi uzkrāties organismos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Krospovidons (A tips)

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Krospovidons (A tips)

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

PA alumīnija/PVH/alumīnija blisteriepakojumi.

Iepakojumi pa 60 cietajām kapsulām.

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

PA alumīnija/PVH/alumīnija blisteriepakojumi.

Iepakojumi pa 30 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

EU/1/13/876/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25. septembris 2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
VĀCIJA

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/876/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib medac 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

medac GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/876/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib medac 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

medac GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas

Imatinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Imatinib medac un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib medac lietošanas
3. Kā lietot Imatinib medac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Imatinib medac
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Imatinib medac un kādam nolūkam tās/to lieto

Imatinib medac ir zāles, kuras satur aktīvo vielu, ko sauc par imatinibu. Šīs zāles darbojas, kavējot patoloģisko šūnu augšanu zemāk minēto slimību gadījumā. Šīs slimības ietver dažus vēža veidus.

Imatinib medac ir indicēts pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem:

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia – CML*) blastu krīzē ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloīdajām šūnām) nekontrolēta augšana. Imatinib medac kavē šo šūnu augšanu. Blastu krīze ir šīs slimības vēlīnā stadija.
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (*Ph-pozitīva ALL (acute lymphoblastic leukemia)*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib medac nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib medac ir arī indicēts bērniem un pusaudžiem:

- jaundiagnosticētas CML ārstēšanai, ja kaulu smadzeņu transplantācija netiek uzskatīta par pirmās izvēles ārstēšanu;
- CML ārstēšanai hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai CML ārstēšanai akcelerācijas fāzē. Akcelerācijas fāze ir starpfāze starp hronisko fāzi un blastu krīzes sākumu; tā uzskatāma par rezistences pret ārstēšanu pirmo izpausmi.

Imatinib medac ir arī indicēts pieaugušajiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases – MDS/MPD*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuras gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib medac nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofilā sindroma (HES) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (*chronic eosinophilic leukaemia –CEL*) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofīliem leukocītiem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib medac nomāc šo šūnu augšanu;
- ***Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)* ārstēšanai.** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib medac nomāc šo šūnu augšanu.

Tālāk šajā lietošanas instrukcijā, aprakstot šīs slimības, mēs izmantosim iepriekš minētos saīsinājumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib medac iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib medac lietošanas

Imatinib medac Jums var nozīmēt tikai ārsts, kuram ir pieredze asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā.

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus pat tad, ja tie atšķiras no vispārējās informācijas, kas atrodama šajā instrukcijā.

Nelietojiet Imatinib medac šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib medac un pastāstiet par to savam ārstam.**

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib medac lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris.
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib medac var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.

Ja jebkurš no minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, **pirms Imatinib medac lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja **ārstēšanas laikā ar Imatinib medac** Jūs strauji pieņematies svarā, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.** Imatinib medac var izraisīt šķidrums uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidrums aizture).

Imatinib medac lietošanas laikā Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri nosvērs.

Bērni un pusaudži

Imatinib medac lieto arī CML ārstēšanai bērniem un pusaudžiem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar CML, kas jaunāki par 2 gadiem, nav. Pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Imatinib medac lietošanas laikā var novērot lēnāku augšanu, nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib medac

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī augu izcelsmes preparātus (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib medac iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib medac iedarbību, pastiprinot Imatinib medac izraisītās blakusparādības vai arī padarot Imatinib medac lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib medac var iedarboties uz dažām zālēm.

Ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam ārstam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja vien tas nav viennozīmīgi nepieciešams, grūtniecības laikā Imatinib medac lietot nedrīkst, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib medac grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib medac, nebarojiet bērnu ar krūti, jo informācija par imatiniba izdalīšanos mātes pienā ir ierobežota.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib medac lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib medac satur laktozes monohidrātu

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukuru nepanesība, tad pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Imatinib medac

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib medac, jo Jums ir smaga slimība. Imatinib medac var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Nepārtrauciet Imatinib medac lietošanu, ja vien to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles, kā norādījis Jūsu ārsts, vai ja Jūs jūtat, ka to lietošana Jums vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib medac lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib medac kapsulu jālieto.

CML blastu krīzes ārstēšanai sākuma deva parasti ir 600 mg, ko lieto kā 6 kapsulas pa 100 mg (vai 1 kapsulu pa 400 mg un 2 kapsulas pa 100 mg) **vienu** reizi dienā.

Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu – tas atkarīgs no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg, Jums jālieto 1 kapsula pa 400 mg no rīta un 1 kapsula pa 400 mg vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**
sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 6 kapsulas pa 100 mg (vai 1 kapsula pa 400 mg un 2 kapsulas pa 100 mg) **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**
sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 1 kapsula pa 400 mg **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā 1 kapsula pa 100 mg **vienu** reizi dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto kā 1 kapsula pa 400 mg **vienu** reizi dienā – tas atkarīgs no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju.
- **Ja Jums ārstē DFSP:**
deva ir 800 mg dienā, kas jālieto kā 1 kapsula pa 400 mg no rīta un 1 kapsula pa 400 mg vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib medac kapsulu ir jādod Jūsu bērnam. Lietotais Imatinib medac daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Kopējā Imatinib medac dienas deva bērnam un pusaudzim nedrīkst pārsniegt 800 mg CML gadījumā un 600 mg Ph+ ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot vienu reizi dienā vai sadalīt to divās lietošanas reizēs (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Imatinib medac

- **Lietojiet Imatinib medac kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib medac lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Kapsulas neatveriet un nespiediet, ja vien Jums nav grūti tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jums ir grūtības norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un saturu izšķīdināt glāzē negāzēta minerālūdens vai ābolu sulas.
- Ja esat grūtniece vai ja Jums grūtniecība ir iespējama un Jums jāatver kapsulas bērnam vai citam pacientam, kas tās nespēj norīt, ar kapsulu saturu ir jārikojas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu/acīm un netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums tūlīt jānomazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib medac

Turpiniet lietot Imatinib medac katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Imatinib medac vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **tūlīt** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib medac

- Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Parasti to izpausmes ir vieglas vai vidēji smagas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas šādas blakusparādības:

Ļoti biežas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **un biežas** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem) **blakusparādības**

- Strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib medac var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib medac var samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas.
- Negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem) **un retas** (var rasties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem) **blakusparādības**

- Sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirds darbības traucējumu pazīmes).
- Klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- Apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- Slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- Izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājuma pazīmes).
- Stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes).
- Stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- Stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas problēmu pazīmes, piemēram asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- Bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- Sāpes acīs vai redzes traucējumi, asiņošana acīs.
- Sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana.
- Nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- Pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- Dzirdes traucējumi.
- Muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- Zilumu veidošanās.
- Sāpes vēderā un slikta dūša.
- Muskuļu spazmas ar drudzi, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes).
- Sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes).

- Slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirds darbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis un pazemināts fosfātu līmenis asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaši, izteikti izsitumi, slikta dūša, drudzis, palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits vai dzeltena ādas vai acu krāsa (dzeltens pazīmes) kombinācijā ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u. c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes).
- Hroniska nieru mazspēja.

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes vai nogurums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.
- Izsitumi.
- Muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib medac laikā vai pēc Imatinib medac lietošanas pārtraukšanas.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reiboņi vai vājums.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze.
- Deguna asiņošana.
- Sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- Nieze.
- Neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki.
- Plaukstu vai pēdu nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes ar pietūkumu.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināta vai paaugstināta ādas jutība.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta.
- Augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imatinib medac

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “Derīgs līdz/EXP”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietot nevienu iepakojumu, kas ir bojāts vai ar atvēršanas pazīmēm.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib medac satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (*Imatinibum*) (mesilāta formā).
Viena Imatinib medac 100 mg cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).
Viena Imatinib medac 400 mg cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir krospovidons (A tipa), laktozes monohidrāts, magnija stearāts.
Kapsulas apvalks 100 mg kapsulām ir veidots no želatīna, dzeltenā dzelzs oksīda (E 172), titāna dioksīda (E 171) un sarkanā dzelzs oksīda (E 172).
Kapsulas apvalks 400 mg kapsulām ir veidots no želatīna, dzeltenā dzelzs oksīda (E 172), titāna dioksīda (E 171), sarkanā dzelzs oksīda (E 172) un melnā dzelzs oksīda (E 172).

Imatinib medac ārējais izskats un iepakojums

Imatinib medac 100 mg cietās kapsulas ir 3. izmēra želatīna kapsulas ar oranžu korpusu un vāciņu.

Imatinib medac 400 mg cietās kapsulas ir 00. izmēra želatīna kapsulas ar gaiši brūnu korpusu un vāciņu.

Imatinib medac 100 mg kapsulas ir pieejamas iepakojumos pa 60 kapsulām blisteros.

Imatinib medac 400 mg kapsulas ir pieejamas iepakojumos pa 30 kapsulām blisteros.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

Ražotājs

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 Str.

95-200 Pabianice

Polija

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.