

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta
Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta

Sötét sárga – barnás-narancssárga, kerek, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán felezővonallal. A tabletták a felezővonal egyik oldalán „IT”, másik oldalán „1” mélynyomású jelzéssel van ellátva. A filmtabletta átmérője körülbelül 9 mm.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta

Sötét sárga – barnás-narancssárga, hosszúka, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán felezővonallal. A tabletták a felezővonal egyik oldalán „IT”, másik oldalán „4” mélynyomású jelzéssel van ellátva. A filmtabletta hosszúsága körülbelül 9 mm, szélessége körülbelül 10 mm.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Teva B.V. terápiás javallatai:

- Újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) gyermekek kezelése, akiknek a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésnek nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő gyermekek kezelése.
- Ph+ CML-es blasztos krízisben levő felnőttek kezelése.
- Újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőtt és gyermekgyógyászati betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelésére, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.
- FIP1L1-PDGFRα átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

Az Imatinib Teva B.V. alkalmazása javallott:

- felnőttek Kít (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére.
- olyan felnőtt betegek Kít (CD 117) pozitív gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatékonyságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás-mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának a betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a hematológiai malignitások vagy malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

400 mg vagy afeletti adagokra (ajánlott adagolást lásd lentebb) a 400 mg-os filmtabletta áll rendelkezésre.

400 mg-tól vagy 800 mg-tól különböző adagokra (ajánlott adagolást lásd lentebb) a 100 mg-os filmtabletta áll rendelkezésre.

Az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni, a gyomor-bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg os és 600 mg os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg-os napi adagot két részre elosztva, reggel és este kell bevenni.

Azon betegek, akik nem képesek a filmtablettákat lenyelni, azok a tablettákat széttörve elkeverhetik egy pohár vízben vagy almalében. Az előírt mennyiségű tablettát – kanállal összetörve – megfelelő mennyiségű folyadékba (hozzávetőlegesen 50 ml-nyibe egy 100 mg-os tablettát, és 200 ml-nyibe egy 400 mg-os tablettát) kell keverni. A szuszpenziót közvetlenül a tablettá, ill. tabletták teljes dezintegrálódását követően kell meginni.

Adagolás CML-es felnőttek számára

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$, vagy hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A teljes cytogenetikai válasz elérése után történő kezelésleállítás hatását nem tanulmányozták.

Krónikus fázisban lévő betegekben az adag blasztos krízisben 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML-es gyermekek számára

Gyermekek adagja a testfelszín (mg/m^2) alapján számolandó. Gyermekek krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML-ében napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevételével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú pediátriai kezelt adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ról $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után nincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után nincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $600 \text{ mg}/\text{nap}$. A kezelést minden fázisban az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvos felügyelje.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján az imatinib hatékonyan és biztonsággal adható újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es felnőtt betegeknek kemoterápiával egyidejűleg a kemoterápia indukciós, konszolidációs és fenntartó fázisában (lásd 5.1 pont) $600 \text{ mg}/\text{nap}$ adagban. Az imatinib-kezelés időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb imatinib-kezelés általában jobb eredményekkel járt.

Recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében az imatinib monoterápia $600 \text{ mg}/\text{nap}$ adaggal biztonságos, hatékony és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell történnjen (mg/m^2). A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekeknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg -os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $400 \text{ mg}/\text{nap}$.

A kezelés időtartama: Az ez ideig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés időtartamának mediánértéke 47 hónap (24 nap – 60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $100 \text{ mg}/\text{nap}$.

Amennyiben az eredmények értékelése a terápiás válasz elégtelenségét mutatja, gyógyszer mellékhatások hiányában megfontolható az adag 100 mg -ról 400 mg -ra történő emelése.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás a GIST-ben

Nem műthető és/vagy metasztatikus malignus GIST-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére az Imatinib Teva B.V. ajánlott napi adagja 400 mg .

Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknek az adagját 400 mg -ról 600 mg -ra vagy 800 mg -ra emelték a kisebb dózis mellett észlelt progresszió miatt (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartama: GIST betegek klinikai vizsgálataiban az imatinib-kezelés a betegség progressziójáig tartott. A kiértékelés idején a kezelés medián ideje 7 hónap (7 nap-13 hónap) volt. A terápiás válasz elérése után történő kezelésleállítás hatását nem tanulmányozták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően az Imatinib Teva B.V. javasolt adagja napi 400 mg. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg. Az indikációt alátámasztó klinikai vizsgálatokban a kezelés hossza 36 hónap volt (lásd 5.1 pont).

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknél az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózisváltoztatás mellékhatások esetén

Nem-hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem-hematológiai mellékhatás lép fel az imatinib-kezelés során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezhdhető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normál érték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. Az imatinib terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig 340 mg-ról 260 mg/m²/napra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén adagscsökkentés vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

HES/CEL (kezdő adag 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
--------------------------------	--	--

MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermekekori CML krónikus fázis (340 mg/m ² -os adagban)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10⁹/l és/vagy a thrombocytaszám < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg/m²-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
CML blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10⁹/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.

Gyermeckori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 260 mg/m²-re. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m²-re. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10⁹/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.
DFSP (800 mg-os adagban)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10⁹/l és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
ANC = abszolút neutrofilszám ^a legalább egy hónapos kezelés után		

Speciális populációk

Gyermeckori alkalmazás: 2 éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok leírata az 5.1 pontban van összefoglalva, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Májjelégtelenség: Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pont).

A májfunkció károsodás osztályozása:

Májfunkció károsodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Mérsékelt	Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN GOT: bármennyi
Súlyos	Összbilirubin: > 3–10 ULN GOT: bármennyi

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálecetsav transzamináz

Veseelégtelenség: A beszűkült vesefunkciójú vagy dializált betegek kezelését a legalacsonyabb ajánlott kezdő adaggal (400 mg) kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél azonban fokozott óvatosság ajánlott. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja. Ha a beteg tolerálja, hatástalanság esetén az adag emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknél. Klinikai vizsgálatokban, felnőtt kezeltekben – amelyekben több mint 20%-ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt – nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus adagmódosítás időskorban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölesönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin-származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor jelentősen csökkenhet az imatinib expozíció, potenciálisan fokozva a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4 induktorok és az imatinib együttadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek Imatinib-kezelése során beszámoltak hipotyreózis klinikai tüneteivel járó esetekről (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyserkentő-hormon (TSH) szinteket szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vesén keresztül. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél a perifériás vérképet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknél májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrózist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózisu kemoterápiás kezeléssel kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának növekedését figyelték meg. A májfunkciót

gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismerten a májfunkció zavaraihoz járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületi ödéma) az imatinibet szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ában számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek súlyának rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg-gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegekben, illetve azokban, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegben elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

Szívbetegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozására van szükség. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

A HES sejtek szívizomban történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindróma (HES) betegek közül egyedülálló esetekben fellépő kardiogén sokk/balkamra dysfunctio az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval kapcsolatban volt. A beszámolók szerint a kórallapot szisztémás szteroidok adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran kardiális mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az előny/kockázat arányának gondos értékelését.

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil-számmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD következtében kezelt betegekben magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérumban troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumorális vérzésről számoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan predisponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, véralvadási zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérékenység eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségekben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható a Imatinib Teva B.V.-kezelés abbahagyása.

Tumor lízis szindróma

A tumor lízis szindróma (tumour lysis syndrome (TLS)) lehetséges előfordulása miatt az imatinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Teva B.V.-kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő az imatinib-kezelés során. A CML betegek imatinib-kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt az akcelerált fázisú CML-es betegekben vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisúakban. Ilyen esetben az imatinib-kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

A májfunkciós tesztek (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizendők az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Beszűkült vesefunkciójú betegekben az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegekben megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Beszűkült vesefunkciójú betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A hosszú távú imatinib-kezelés klinikailag jelentős vesefunkció romlást eredményezhet. Az imatinib-kezelés megkezdése előtt ezért a vesefunkciót vizsgálni, valamint a kezelés során szorosan monitorozni kell, különös tekintettel a veseműködési zavar kockázati tényezőit mutató betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendelni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek és serdülők

Előfordultak az imatinibet kapó gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a retardált növekedés kialakulásáról szóló esetismertetések. A hosszútávú imatinib-kezelésnek a gyermekek növekedésére kifejtett késői hatásai ismeretlenek. Ezért az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz-inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazolt, itrakonazolt, poszakonazolt, vorikonazolt; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Az imatinib expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos C_{max}- és AUC-értékei 26%, ill. 40%-kal nőttek) észlelték egészséges önkéntesekben egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4 gátló) egyidejű adásakor. Az imatinib és a CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevételével a C_{max}-, ill. az AUC_{0-∞}-értékeiben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő,

imatinibbel kezelt betegeknel, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és az imatinib egyidejű adását el kell kerülni.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos C_{max} -, ill. AUC-értékét 2-, ill. 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet kicsiny terápiás szélességű CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteozomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. Az imatinib növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlók, egyes HMG-CoA redukáz inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarin-származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

In vitro az imatinib a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását azonos koncentrációkban gátolja, mint amelyek hatással vannak a CYP3A4 aktivitására. Az imatinib napi 2 x 400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol C_{max} - és AUC-értékei körülbelül 23%-kal növekedtek (90%CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablakú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

Az imatinib *in vitro* gátolja a paracetamol O-glükuronidációját 58,5 micromol/l Ki-érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg imatinib és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Magasabb imatinib és paracetamol dózist nem vizsgáltak. Ezért az imatinib és a paracetamol egyidejű, nagy dózisokban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegekben a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet imatinib egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph+ ALL-es betegek esetében az imatinib kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre áll klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), de az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerkölcsonhatás nincs megfelelően meghatározva. Az imatinib által kiváltott nemkívánatos események (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb) előfordulási gyakorisága megnövekedhet, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása megnövekedett hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért az imatinib kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Vannak a forgalomba hozatalt követő, imatinibet szedő nőkkel kapcsolatos, spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született csecsemőkről szóló beszámolók. Mindazonáltal, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert. Az imatinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha erre

egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteggel tudatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatot.

Szoptatás

Korlátozott információ áll rendelkezésre az imatinib emberi anyatejbe történő átjutásáról. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A tej-plazma arányt, melyet egyetlen betegnél vizsgáltak, az imatinib esetén 0,5-nek, metabolitja esetén 0,9-nek mérték, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be a tejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás adag kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemő alacsony dózisú imatinib-expozíciójának hatása nem ismert, az imatinibet szedő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott (lásd 5.3 pont). Imatinibet kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az imatinib-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib terápia ideje alatt mellékhatások, mint szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknek számos zavaró, orvosi kezelést igénylő problémája lehet, amelyek a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását megnehezítik, mivel a különböző tünetek az alapbetegségnek, a betegség progressziójának, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszernek is tulajdoníthatók.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatások miatti gyógyszeresedés felfüggesztése történt az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ában, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, és sikertelen inetrferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ában. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ában kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST betegekben, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegben (5%) jelentkezett 3/4 CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegben, intratumoralis vérzés 3 betegben és 1 betegben mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. intratumoralis vérzés súlyos és néha halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph⁺ ALL-es betegekben az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átementi hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph⁺ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert

biztonságossági profiljához hasonló. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában az imatinib adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet fenyegető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. Gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokból nem származnak speciális gyógyszerbiztonságossági megállapítások.

Mellékhatások

Az elszigetelt eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint, csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis B reaktiváció
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumor lízis szindróma
<i>Nem ismert:</i>	Tumor vérzés/tumor necrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert:</i>	Anaphylaxiás shock*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, febrilis neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étváagnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libido, szorongás
<i>Ritka:</i>	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fejfájás ²
<i>Gyakori:</i>	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia

Nem gyakori:	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
Ritka:	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
Nem ismert:	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
Nem gyakori:	A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma
Ritka:	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
Nem ismert:	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
Ritka:	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Nem ismert:	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
Gyakori:	Kipirulás, vérzés
Nem gyakori:	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
Nem ismert:	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
Nem gyakori:	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
Ritka:	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
Nem ismert:	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
Gyakori:	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
Nem gyakori:	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
Ritka:	Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség
Nem ismert:	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	A májenzimek szintjének emelkedése
Nem gyakori:	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
Ritka:	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
Gyakori:	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
Nem gyakori:	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés
Ritka:	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, hólyagcsás bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP)

Nem ismert:	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
Gyakori:	Ízületi duzzanat
Nem gyakori:	Izom- és ízületi merevség
Ritka:	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
Nem ismert:	Avascularis necrosis/csipő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelet
Nem ismert:	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma
Ritka:	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság
Gyakori:	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Testtömeg-növekedés
Gyakori:	Testtömeg-csökkenés
Nem gyakori:	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfataszint emelkedése
Ritka:	A vér amilázszint emelkedése

* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az imatinibbel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.

- 1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
- 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
- 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
- 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
- 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
- 9 A forgalomba hozatalt követően az imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
- 11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia ($ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59%-64%, ill. 44%-63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek 3,6%-ában, illetve $\geq 1\%$ -ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázok ($< 5\%$) vagy a bilirubinszint ($< 1\%$) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegekben, és általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ban történt. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ában figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ában a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis- és májelégtelenség, némelyik (köztük egy beteggel, aki nagy dózisban szedett paracetamolt) halálos kimenetellel.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. imatinib túlادagolás egyedülálló eseteiről vannak spontán jelentések és a szakirodalomban megjelent beszámolók. Túlادagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők:

Felnőtt populáció

1200 mg-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrküetés, erythema, ödéma, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800 mg-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatinin foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen adag): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrofilszámot, emelkedett transzamináz-szinteket észleltek.

8 g-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os adagot kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám-csökkenést és hasmenést észleltek.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Proteinkináz inhibitorok, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor-kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R, az összejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló kit mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az imatinib hatékonyságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Egy nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollált fázis II. vizsgálat történt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) blasztos krízis fázisban lévő CML-es betegekkel. Továbbá két fázis I., valamint egy fázis II. vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

Valamennyi klinikai vizsgálatot figyelembe véve a betegek 38-40% $\geq$ 60 éves vagy ennél idősebb, 10-12%-a 70 éves vagy ennél idősebb volt.

Myeloid blasztos krízis: 260 myeloid blasztos krízis fázisban lévő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt, melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blastsejt a csontvelőben és a vérben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetében), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelt betegek 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltében (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

Lymphoid blasztos krízis: Korlátozott számú beteget vontak be fázis I. vizsgálatokba ($n = 10$). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatban

	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis ($n=260$)
	a betegek %-a (= CI95%)
Hematológiai válasz ¹	31% (25,2-36,8)
Komplett hematológiai válasz (CHR)	8%
Leukaemia nem mutatható ki (NEL)	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz ²	15% (11,2-20,4)
Komplett (Megerősített ³) [95% CI]	7% (2%) [0,6-4,4]
Részleges	8%
¹ Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve $\geq$ 4 hét múlva): CHR: a 0102 vizsgálatban [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast $< 5\%$ és nincs extramedulláris betegség]. NEL ugyanazon kritériumok, mint a CHR-ben, de $ANC \geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ blast, ill. $< 30\%$ blast+promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban.	
² Cytogenetikai válasz kritériumai: A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1-35%)	
³ Komplett cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat megerősíti a komplett cytogenetikai választ.	

Gyermekek: Összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es vagy Ph⁺ akut leukaemiás (n = 15) gyermekkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs fázis I. vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A gyermekek imatinib dózisa 260 mg/m²/nap (n = 5), 340 mg/m²/nap (n = 9), 440 mg/m²/nap (n = 7), ill. 570 mg/m²/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML betegek közül 9-nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, fázis II vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőttekben látott eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az imatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr-abl transzlokáció)-pozitív (Ph⁺) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph⁺ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph⁺ ALL: Egy kontrollált vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegben hasonlították össze az imatinibbel, illetve a kemoterápiával történő indukciós kezelést. Az imatinib monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált komplett hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek „salvage” kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetében (81,8%) komplett hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a bcr-abl transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegekben, mint a kemoterápiás vizsgálati karban a 2 hetes kezelés után (p = 0,02). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 3. táblázat) kapott, és a 8. héten a bcr-abl transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karban azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartama, a betegségmentes túlélés vagy a teljes túlélés terén, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknél jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama (p = 0,01), mind a betegségmentes túlélés (p = 0,02) terén.

211 újonnan diagnosztizált Ph⁺ ALL-es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 3. táblázat) kombinációban adva 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

3. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² i.v. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon

Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² per os a 6-7. és 13-16. napon; VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² i.v. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² per os az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 órás), az 1-5. napon; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1-5. napon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² i.v. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² per os az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² per os az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra i.v.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² i.v. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² per os a 26-46. napon
Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² i.v. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizonon 60 mg/m ² /nap per os
Konszolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 óránként a) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² i.v. az 1. napon; Prednizonon 60 mg/m ² per os az 1-5. napon

AUS01 vizsgálat	
Indukciós-konzolidációs terápia	Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 órás) a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 kezelés)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül; Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül
Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.	
Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás	

Gyermekek: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, fázis III vizsgálatba összesen 93, Ph+ ALL gyermekgyógyászati, serdülő és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezeltek imatinibbel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az imatinibet intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról kohorszra növekvő időtartamban, és az imatinibet korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). Az imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoetikus összejt transzplantáción.

4. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konszolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után
1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap

1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m ² , iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m ² , iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m ² , iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
---	---

G-CSF = granulocita-kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = PEG-aszparagináz, MESNA = 2-merkaptotán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg a MTX-szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, fázis II/III vizsgálat volt, amelyben 128 (1 – < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. Úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknek összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

Recidiváló/refrakter Ph+ ALL

Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap volt, a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9-9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7 MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akik napi 400 mg imatinibet kaptak. 3 betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a 4 PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül 3-nál jelentkezett hematológiai válasz (2 CHR és 1 PHR). Ezen betegek életkora 20-72 év között volt.

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinibbel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinibet (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1-12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre.

Konzervatívan feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, non-reszponderek voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszadási arányt olyan betegeknél számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

13 publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD-s betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. 11 betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egynél PHR. Ezen betegek életkora 2-79 év között volt. Egy utóbb megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közöl, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú követési adatokat közöl 12 PDGFR génátrendeződéssel társuló

MDS/MPD-ben szenvedő betegről (a B2225 vizsgálatba bevont 5 beteg). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Ezek közül 6 beteg esetében a követési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 beteg esetében jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19-60 hónap), illetve a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számítva 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekből szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az imatinibet. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg adagban kapott imatinibet. 35 publikált esettanulmányban és eset-sorozatban további 162 HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75-800 mg adagban kaptak imatinibet. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+-44+ hónap, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót átlagosan 28 hónapos (13-67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25-72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: szív, idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR-rel társult, HES-ben és CEL-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m²-es dózisban vagy napi 200-400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt, randomizált, nem kontrollós, nemzetközi fázis II. vizsgálat történt nem-operábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. 147 beteget válogattak be a vizsgálatba, és a randomizációt követően napi egyszer 400 vagy 600 mg imatinibet kaptak *per os*, 36 hónapig. Ezen betegek életkora 18-tól 83 év közötti, kórszövettani diagnózisuk Kit-pozitív malignus GIST volt, mely inoperábilis és/vagy metasztatikus volt. Az immunhisztokémiai vizsgálatuk rutinszerűen Kit antitesttel történt (A-4502, nyúl polyclonalis antiszérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), antigén visszanyeréses avidin-biotin-peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

Az objektív terápiás válasz volt a hatékonyság elsődleges bizonyítéka. A daganatnak legalább egy helyen mérhetőnek kellett lennie. A terápiás válaszokat a Southwestern Oncology Group (SWOG) kritériumok alapján mérték. Az eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat A legjobb tumorválasz az STIB2222 vizsgálatban (GIST)

A legjobb válasz	Minden dózis (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Komplett válasz	1 (0,7)
Részleges válasz	98 (66,7)
Stabil betegség	23 (15,6)
Progresszív betegség	18 (12,2)
Nem értékelhető	5 (3,4)
Nem ismert	2 (1,4)

A két dozírozású csoport között a terápiás válasz vonatkozásában nem volt különbség. Az interim analízis idején stabil állapotban levő betegek szignifikáns része részleges választ ért el a hosszabb kezelés során (a medián követési idő 31 hónap). A válasz megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 13 hét volt (95% CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95% CI 106–147), míg a teljes vizsgálati mintában ez az érték 84 hét volt (95% CI 71–109). Az általános túlélés mediánértéke még nem értékelhető. A Kaplan-Meier becslés szerint a 36 hónapos nyomonkövetés utáni túlélés 68% volt.

Két klinikai vizsgálatban (B2222 vizsgálat és az S0033 intergroup vizsgálat) az imatinib napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegekben, akiknek a betegsége alacsonyabb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegben emelték 800 mg-ra; 6 beteg ért el részleges választ, és 21 beteg állapota stabilizálódott az adag emelését követően, ami 26%-os klinikai előnynek felel meg. A rendelkezésre álló biztonsági adatok arra utalnak, hogy a napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutató betegekben az imatinib napi adagjának 800 mg-ra való emelése nem befolyásolja a készítmény biztonságossági profilját.

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

Adjuvánsként az imatinibet egy multicentrikus, kettős-vak, hosszú távú placebo-kontrollos fázis-III vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknek az életkora 18 és 91 év között volt. Olyan betegeket vontak be, akiknek a szövettani diagnózisa immunhisztokémiai vizsgálattal igazolt, Kit protein expresszáló primer GIST volt, és a tumor legnagyobb átmérője ≥ 3 cm volt, és a GIST teljes, makroszkópos reszekciója a nyilvántartásba vétel előtt 14-70 nappal történt. A primer GIST reszekcióját követően a betegeket a két kar egyikébe randomizálták: napi 400 mg imatinib vagy ennek megfelelő placebo, egy éven át.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (recurrence-free survival – RFS) volt, melynek definíciója a randomizációtól a kiújulásig vagy a bármely okból bekövetkező halál időpontjáig eltelt idő.

Az imatinib szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést, az imatinib-csoportban a betegek 75%-a kiújulás-mentes volt a 38. hónapban, a placebo-csoportban észlelt 20 hónappal szemben (95%-os CI sorrendben: [30 - nem megbecsülhető]; [14 - nem megbecsülhető]); (relatív házár = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes kiújulás-mentes túlélés szignifikánsan jobb volt az imatinib (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), ($p < 0,0001$). A kiújulás kockázata a placebohoz képest így mintegy 89%-kal csökkent (relatív házár = 0,113 [0,049-0,264]).

A primer GIST operációján átesett betegeknél a kiújulás kockázatát az alábbi prognosztikai faktorok alapján retrospektív módon értékelték: a daganat mérete, a mitotikus-index, a daganat lokalizációja. A 713 fős beválogatás szerinti populációból (intention-to-treat – ITT) a mitotikus-indexre vonatkozó adatok 556 beteg esetén álltak rendelkezésre. A United States National Institutes of Health (NIH) és az Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) kockázat-besorolása szerint végzett alcsoport-analízis eredményeit a 6. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

6. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti kiújulás-mentes túlélés (RFS) analíziseinek összefoglalása

Kockázat-besorolás	Kockázati szint	Betegek %-a	Események száma / Betegek száma	Összesített relatív hazard (95%-os CI)*	RFS-arányok (%)	
					12 hónap	24 hónap
			Imatinib vs. placebo		Imatinib vs. placebo	Imatinib vs. placebo
NIH	Alacsony	29,5	0/86 vs. 2/90	N.m.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Közepes	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Magas	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Nagyon alacsony	20,7	0/52 vs. 2/63	N.m.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Alacsony	25,0	2/70 vs. 0/69	N.m.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Közepes	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Magas	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető

Egy második multicentrikus, nyílt, fázis-III vizsgálat (SSG XVIII/AIO) a 12 hónapig tartó, napi 400 mg imatinib-kezelést hasonlította össze a 36 hónapos kezeléssel olyan betegeknél, akiknél megtörtént a GIST műtéti reszekciója, és teljesült a következők egyike: a tumor átmérője > 5 cm és a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként > 5/50, vagy a tumor átmérője > 10 cm bármilyen mitózisszám mellett, vagy bármilyen tumorméret mellett a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként > 10/50, vagy a tumor rupturált a peritoneális ürbé. Összesen 397 beteg egyezett bele a részvételbe, és került randomizálásra a vizsgálatba (199 beteg a 12 hónapos karra és 198 beteg a 36 hónapos karra), akiknek a medián életkora 61 év volt (szélső értékek 22 és 84 év). A követés medián időtartama 54 hónap volt (a randomizáció napjától az adatok lezárásáig), és az első beteg randomizálásától az adatok lezárásáig eltelt idő összesen 83 hónap volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (RFS) volt, amit a randomizációtól a recidíváig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idővel definiáltak.

A 36 hónapos imatinib-kezelés a 12 hónapos imatinib-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést (a teljes relatív hazard [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (7. táblázat, 1. ábra).

Emellett a 36 hónapos imatinib-kezelés a 12 hónapos imatinib-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a teljes túlélést (OS) (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (7. táblázat, 2. ábra).

Hosszabb kezelési időtartam (> 36 hónap) késleltetheti a további kiújulásokat, bár ennek a teljes túlélésre kifejtett hatása nem ismert.

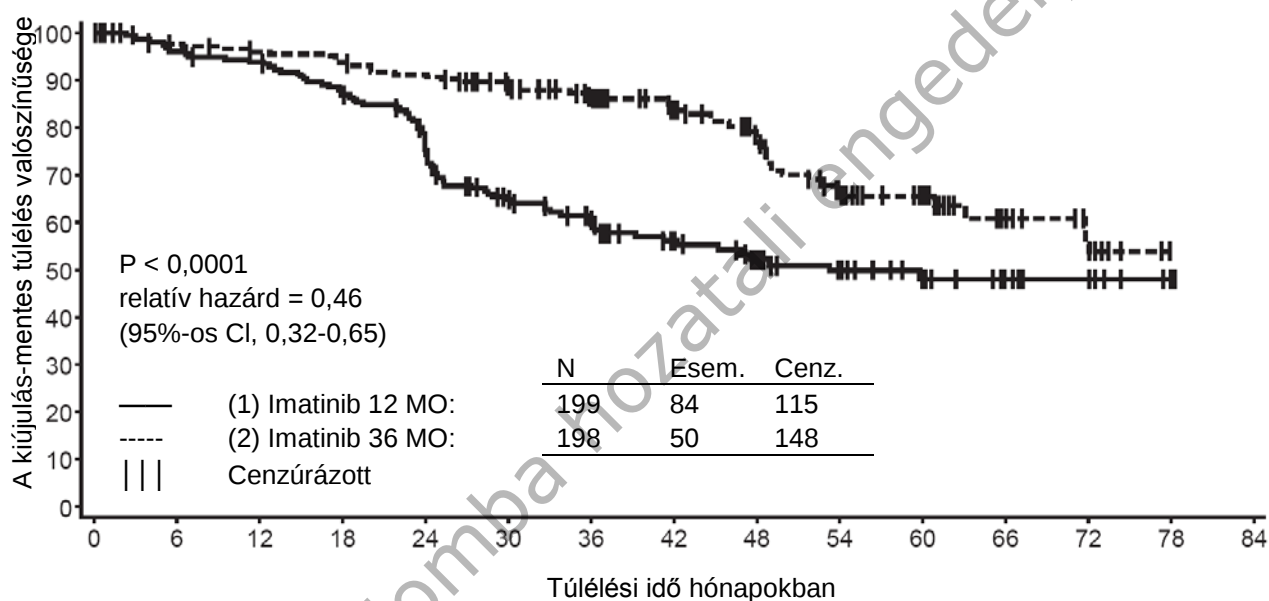
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

A 36 hónapos imatinib-kezelés jobb volt a 12 hónaposnál az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutáció-típus szerinti alcsoport-analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulás-mentes túlélés relatív hazardja, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95% CI: 0,22, 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

7. táblázat 12 hónapos és 36 hónapos imatinib-kezelés (SSGXVIII/AIO-vizsgálat)

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

1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)

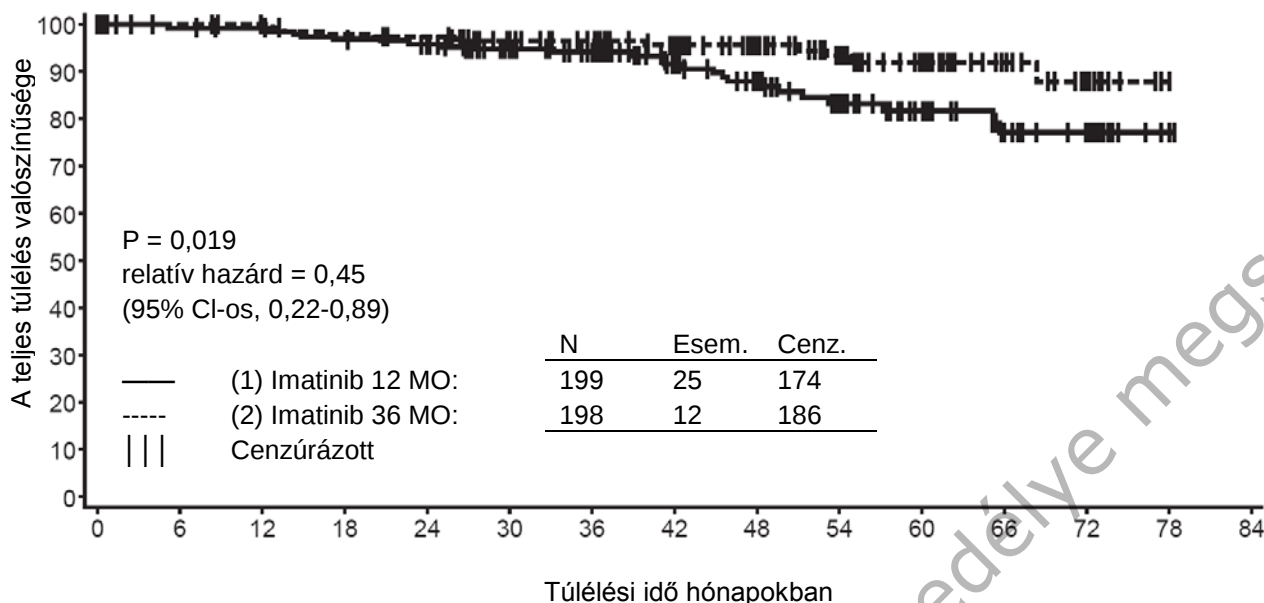


Veszélyeztetettek : Események

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

2. ábra

A teljes túlélés Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek : Események

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

A c-Kit pozitív GIST-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkal nincsenek kontrollos vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét (17), GIST-ben (Kit-tel és PDGFR mutációkkal vagy azok nélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300-800 mg közötti dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermekgyógyászati betegek többségénél nem voltak a c-kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, fázis II. multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek imatinib adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. Az öt (5) reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22;q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinib-kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkal nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden betegek parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

Az imatinib farmakokinetikáját 25 mg–1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. és a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció steady state állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimálisan csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg) és az AUC kissé csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag használatos koncentrációiban az imatinib plazmafehérjéhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. E metabolit plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC_{50} 50 μ M) és a flukonazol (IC_{50} 118 μ M) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátlóhatást, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán máj microsómákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegekben az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 μ mol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5 - mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegekben várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a 14 C-gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Plazma farmakokinetika

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a $t_{1/2}$ körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg–1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, steady state állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5-2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegeken

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST betegeken a steady state expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST betegeken három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikáns kapcsolata volt az imatinib farmakokinetikájával. Az albuminszint csökkenése a clearance (CL/f) csökkenését vonta maga után; a magasabb fehérvérsejtszám pedig a CL/f csökkenéséhez vezetett. Ezek az összefüggések azonban nem eléggé kifejezettek ahhoz, hogy dózismódosítást tegyenek indokoltá. Ebben a betegcsoportban a májmetasztázis potenciálisan májelégtelenséghez és csökkent metabolizmushoz vezethet.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömegnek az imatinib clearance-ére hatása van, pl. egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg-os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekekben

Fázis I. és fázis II vizsgálatokban, gyermekeknek az imatinibet orálisan adva az - a felnőttekhez hasonlóan - gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os adagja. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózissal ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségekben (CML, Ph+ ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekgyógyászati betegek összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelület hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömeg index nem voltak klinikailag jelentős hatással az imatinib expozíciójára. Az analízis megerősítette, hogy a naponta egyszer 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer 340 mg/m²-es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) imatinib expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Meggyengült szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a veséken át. Az enyhén vagy közepesen beszűkült vesefunkciójú betegekben magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. A növekedés körülbelül 1,5-2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance-e valószínűleg hasonló a beszűkült és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózissal toxicitási vizsgálatok enyhe-mérsékelt fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányokban, kutyákban és majmokban, amit csontvelőeltérés kísért patkányokban és kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a célszerv a máj volt. Mindkét fajban enyhe-mérsékelt transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, teljes fehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionális epitheliumának hyperplasiáját észlelték szérumban, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib-kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokban végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg-os humán dózishoz – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált malariás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), *in vitro* emlősejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlősejt assay-ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbelső vegyülete – ami a végtermékben is jelen van – pozitív mutagén hatásának bizonyult. A közbelső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásának bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőtény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestációs napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhesség vált patkányok számára. Nőtény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

Fiatal patkányokon végzett fejlődés toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányokban már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3-2-szerese, a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül fiatal állatoknál a legnagyobb ajánlott

340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese, mortalitást is megfigyeltek (az elválasztás ideje körül).

A patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/kg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/kg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/kg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy a halál és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsövet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyet, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/kg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogenitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkoztatható-e emberre.

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklíniai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyet, az endokrin szerveket és a fogakat érintették. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatban a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

A hatóanyag, az imatinib környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát

Kroszpovidon

Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált)

Makrogol

Sárga vas-oxid (E172)

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al buboréksomagolás
OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta

60 vagy 120 filmtabletta buboréksomagolásban.

20 × 1, 60 × 1, 120 × 1 vagy 180 × 1 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta

30 vagy 90 filmtabletta buboréksomagolásban.

30 × 1 vagy 90 × 1 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula
Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula

Átlátszatlan narancssárga kapszula, amely fekete jelölőfestékekkel az alsó részén „7629”, felső részén „TEVA” jelzéssel van ellátva. A kapszula fehér-világossárga szemcsés port tartalmaz.

A kapszula 19,1 mm-19,7 mm közötti hosszúságú, 6,91 mm szélességű.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula

Átlátszatlan narancssárga kapszula, amely fekete jelölőfestékekkel az alsó részén „7630”, felső részén „TEVA” jelzéssel van ellátva. A kapszula fehér-világossárga szemcsés port tartalmaz.

A kapszula 23,0 mm-23,6 mm közötti hosszúságú, 8,53 mm szélességű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Teva B.V. terápiás javallatai:

- Újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) gyermekek kezelése, akiknek a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő gyermekek kezelése.
- Ph+ CML-es blasztos krízisben levő felnőttek kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőtt és gyermekgyógyászati betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelésére, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségekben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.
- FIP1L1-PDGFRα átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

Az Imatinib Teva B.V. alkalmazása javallott:

- felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére.
- olyan felnőtt betegek Kit (CD 117) pozitív gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatékonyságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás-mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a hematológiai malignitások vagy malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

400 mg vagy afeletti adagokra (ajánlott adagolást lásd lentebb) a 400 mg-os kemény kapszula áll rendelkezésre.

400 mg-tól vagy 800 mg-tól különböző adagokra (ajánlott adagolást lásd lentebb) a 100 mg-os kemény kapszula áll rendelkezésre.

Az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni, a gyomor-bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg os és 600 mg os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg-os napi adagot két részre elosztva, reggel és este kell bevenni. Ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni, annak tartalma feloldható egy pohárnyi vízben vagy almalében. Az állatkísérletekben észlelt reprodukciós toxicitás miatt, illetve mivel nem ismerjük a humán foetusra gyakorolt hatását, a reprodukív korban lévő nők figyelmét fel kell arra hívni, hogy amennyiben ők nyitják fel a kapszulát, tartalmával legyenek óvatosak, kerüljék annak bőrre-szembe kerülését, illetve belégzését (lásd 4.6 pont). A kapszulák felnyitása után azonnal kezét kell mosni.

Adagolás CML-es felnőttek számára

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$, vagy hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A teljes cytogenetikai válasz elérése után történő kezelésleállítás hatását nem tanulmányozták.

Krónikus fázisban lévő betegekben az adag blasztos krízisben 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML-es gyermekek számára

Gyermekek adagja a testfelszín (mg/m^2) alapján számolandó. Gyermekek krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML-ében napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevitelével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú pediátriai kezelt adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ról $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $600 \text{ mg}/\text{nap}$. A kezelést minden fázisban az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvos felügyelje.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján az imatinib hatékonyan és biztonsággal adható újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es felnőtt betegeknek kemoterápiával egyidejűleg a kemoterápia indukciós, konszolidációs és fenntartó fázisában (lásd 5.1 pont) $600 \text{ mg}/\text{nap}$ adagban. Az imatinib-kezelés időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb imatinib-kezelés általában jobb eredményekkel járt.

Recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében az imatinib monoterápia $600 \text{ mg}/\text{nap}$ adaggal biztonságos, hatékony és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell történnjen (mg/m^2). A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekeknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg -os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $400 \text{ mg}/\text{nap}$.

A kezelés időtartama: Az ez ideig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés időtartamának mediánértéke 47 hónap (24 nap – 60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja $100 \text{ mg}/\text{nap}$.

Amennyiben az eredmények értékelése a terápiás válasz elégtelenségét mutatja, gyógyszer mellékhatások hiányában megfontolható az adag 100 mg -ról 400 mg -ra történő emelése.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás a GIST-ben

Nem műthető és/vagy metasztatikus malignus GIST-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére az Imatinib Teva B.V. ajánlott napi adagja 400 mg .

Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknek az adagját 400 mg -ról 600 mg -ra vagy 800 mg -ra emelték a kisebb dózis mellett észlelt progresszió miatt (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartama: GIST betegek klinikai vizsgálataiban az imatinib-kezelés a betegség progressziójáig tartott. A kiértékelés idején a kezelés medián ideje 7 hónap (7 nap-13 hónap) volt. A terápiás válasz elérése után történő kezelésleállítás hatását nem tanulmányozták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően az Imatinib Teva B.V. javasolt adagja napi 400 mg. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg. Az indikációt alátámasztó klinikai vizsgálatokban a kezelés hossza 36 hónap volt (lásd 5.1 pont).

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva B.V. ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózisváltoztatás mellékhatások esetén

Nem-hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem-hematológiai mellékhatás lép fel az imatinib-kezelés során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezdhető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normál érték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. Az imatinib terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig 340 mg-ról 260 mg/m²/napra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén adagcsökkentés vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

HES/CEL (kezdő adag 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.

Gyermekekori CML krónikus fázis (340 mg/m²-os adagban)	ANC < 1,0 x 10⁹/l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10⁹/l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x10⁹/l és/vagy a thrombocytaszám < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg/m²-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
CML blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^aANC < 0,5 x 10⁹/l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10⁹/l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10⁹/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.

Gyermekkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 260 mg/m²-re. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m²-re. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10⁹/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.
DFSP (800 mg-os adagban)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10⁹/l és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
ANC = abszolút neutrofilszám ^a legalább egy hónapos kezelés után		

Speciális populációk

Gyermekkori alkalmazás: 2 éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok leírata az 5.1 pontban van összefoglalva, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Májelégtelenség: Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pont).

A májfunkció károsodás osztályozása:

Májfunkció károsodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Mérsékelt	Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN GOT: bármennyi
Súlyos	Összbilirubin: > 3–10 ULN GOT: bármennyi

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálecetsav transzamináz

Veseelégtelenség: A beszűkült vesefunkciójú vagy dializált betegek kezelését a legalacsonyabb ajánlott kezdő adaggal (400 mg) kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél azonban fokozott óvatosság ajánlott. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja. Ha a beteg tolerálja, hatástalanság esetén az adag emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek: Nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknél. Klinikai vizsgálatokban, felnőtt kezeltekben – amelyekben több mint 20%-ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt – nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus adagmódosítás időskorban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amikor az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölesönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin-származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor jelentősen csökkenhet az imatinib expozíció, potenciálisan fokozva a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4 induktorok és az imatinib együttadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek Imatinib-kezelése során beszámoltak hipotyreózis klinikai tüneteivel járó esetekről (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyserkentő-hormon (TSH) szinteket szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vesén keresztül. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél a perifériás vérképet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknél májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrózist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózissal kemoterápiás kezeléssel kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának növekedését figyelték meg. A májfunkciót

gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismerten a májfunkció zavaraihoz járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületi ödéma) az imatinibet szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ában számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek súlyának rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg-gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegekben, illetve azokban, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegben elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

Szívbetegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozására van szükség. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

A HES sejtek szívizomban történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindróma (HES) betegek közül egyedülálló esetekben fellépő kardiogén sokk/balkamra dysfunctio az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval kapcsolatban volt. A beszámolók szerint a kórallapot szisztémás szteroidok adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran kardiális mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az előny/kockázat arányának gondos értékelését.

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil-számmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD következtében kezelt betegekben magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérumban troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzésről beszámoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan predisponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, vérárvadást zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérékenység eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségekben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható a Imatinib Teva B.V.-kezelés abbahagyása.

Tumor lízis szindróma

A tumor lízis szindróma (tumour lysis syndrome (TLS)) lehetséges előfordulása miatt az imatinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírusos betegekben, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Teva B.V.-kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő az imatinib-kezelés során. A CML betegek imatinib-kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt az akcelerált fázisú CML-es betegekben vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisúakban. Ilyen esetben az imatinib-kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

A májfunkciós tesztek (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizendők az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Beszűkült vesefunkciójú betegekben az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegekben megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Beszűkült vesefunkciójú betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A hosszú távú imatinib-kezelés klinikailag jelentős vesefunkció romlást eredményezhet. Az imatinib-kezelés megkezdése előtt ezért a vesefunkciót vizsgálni, valamint a kezelés során szorosan monitorozni kell, különös tekintettel a veseműködési zavar kockázati tényezőit mutató betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendelni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek és serdülők

Előfordultak az imatinibet kapó gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a retardált növekedés kialakulásáról szóló esetismertetések. A hosszútávú imatinib-kezelésnek a gyermekek növekedésére kifejtett késői hatásai ismeretlenek. Ezért az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz-inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazolt, itraconazolt, poszakonazolt, vorikonazolt; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Az imatinib expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos C_{max}- és AUC-értékei 26%, ill. 40%-kal nőttek) észlelték egészséges önkéntesekben egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4 gátló) egyidejű adásakor. Az imatinib és a CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevételével a C_{max}-, ill. az AUC_{0-∞}-értékeiben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő,

imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és az imatinib egyidejű adását el kell kerülni.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos C_{max} -t, ill. AUC-értékét 2-, ill. 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet kicsiny terápiás szélességű CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. Az imatinib növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlók, egyes HMG-CoA redukáz inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknél kumarin-származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

In vitro az imatinib a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását azonos koncentrációkban gátolja, mint amelyek hatással vannak a CYP3A4 aktivitására. Az imatinib napi 2 x 400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol C_{max} - és AUC-értékei körülbelül 23%-kal növekedtek (90%CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablakú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

Az imatinib *in vitro* gátolja a paracetamol O-glükuronidációját 58,5 micromol/l Ki-érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg imatinib és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Magasabb imatinib és paracetamol dózist nem vizsgáltak. Ezért az imatinib és a paracetamol egyidejű, nagy dózisokban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegekben a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet imatinib egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph+ ALL-es betegek esetében az imatinib kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre áll klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), de az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerköölcsönhatás nincs megfelelően meghatározva. Az imatinib által kiváltott nemkívánatos események (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb) előfordulási gyakorisága megnövekedhet, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása megnövekedett hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért az imatinib kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Vannak a forgalomba hozatalt követő, imatinibet szedő nőkkel kapcsolatos, spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született csecsemőkről szóló beszámolók. Mindazonáltal, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert. Az imatinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha erre

egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteggel tudatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatot.

Szoptatás

Korlátozott információ áll rendelkezésre az imatinib emberi anyatejbe történő átjutásáról. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A tej-plazma arányt, melyet egyetlen betegnél vizsgáltak, az imatinib esetén 0,5-nek, metabolitja esetén 0,9-nek mérték, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be a tejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás adag kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemő alacsony dózisú imatinib-expozíciójának hatása nem ismert, az imatinibet szedő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott (lásd 5.3 pont). Imatinibet kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az imatinib-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib terápia ideje alatt mellékhatások, mint szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknek számos zavaró, orvosi kezelést igénylő problémája lehet, amelyek a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását megnehezítik, mivel a különböző tünetek az alapbetegségnek, a betegség progressziójának, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszernek is tulajdoníthatók.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatások miatti gyógyszeresedés felfüggesztése történt az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ában, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, és sikertelen inetrferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ában. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ában kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST betegekben, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegben (5%) jelentkezett 3/4 CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegben, intratumoralis vérzés 3 betegben és 1 betegben mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. intratumoralis vérzés súlyos és néha halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph⁺ ALL-es betegekben az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átementi hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph⁺ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert

biztonságossági profiljához hasonlók. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában az imatinib adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet fenyegető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. Gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokból nem származnak speciális gyógyszerbiztonságossági megállapítások.

Mellékhatások

Az elszigetelt eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint, csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis B reaktiváció
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumor lízis szindróma
<i>Nem ismert:</i>	Tumor vérzés/tumor necrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert:</i>	Anaphylaxiás shock*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, febrilis neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étváagnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libido, szorongás
<i>Ritka:</i>	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fejfájás ²
<i>Gyakori:</i>	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia

Nem gyakori:	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
Ritka:	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
Nem ismert:	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
Nem gyakori:	A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma
Ritka:	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
Nem ismert:	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
Ritka:	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Nem ismert:	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
Gyakori:	Kipirulás, vérzés
Nem gyakori:	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
Nem ismert:	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
Nem gyakori:	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
Ritka:	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
Nem ismert:	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
Gyakori:	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
Nem gyakori:	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
Ritka:	Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség
Nem ismert:	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	A májenzimek szintjének emelkedése
Nem gyakori:	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
Ritka:	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
Gyakori:	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
Nem gyakori:	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés
Ritka:	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, hólyagcsás bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP)

Nem ismert:	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
Gyakori:	Ízületi duzzanat
Nem gyakori:	Izom- és ízületi merevség
Ritka:	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
Nem ismert:	Avascularis necrosis/cső necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelet
Nem ismert:	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma
Ritka:	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság
Gyakori:	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Testtömeg-növekedés
Gyakori:	Testtömeg-csökkenés
Nem gyakori:	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfatazszint emelkedése
Ritka:	A vér amilázszint emelkedése

* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az imatinibbel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.

- 1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
- 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
- 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
- 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
- 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
- 9 A forgalomba hozatalt követően az imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
- 11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia ($ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59%-64%, ill. 44%-63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek 3,6%-ában, illetve $\geq 1\%$ -ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázok ($< 5\%$) vagy a bilirubinszint ($< 1\%$) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegekben, és általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ban történt. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ában figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ában a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis- és májelégtelenség, némelyik (köztük egy beteggel, aki nagy dózisban szedett paracetamolt) halálos kimenetellel.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. imatinib túlادagolás egyedülálló eseteiről vannak spontán jelentések és a szakirodalomban megjelent beszámolók. Túlادagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők:

Felnőtt populáció

1200 mg-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrkütés, erythema, ödéma, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800 mg-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatinin foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen adag): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrofilszámot, emelkedett transzamináz-szinteket észleltek.

8 g-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os adagot kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám-csökkenést és hasmenést észleltek.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Proteinkináz inhibitorok, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor-kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R, az összejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló kit mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az imatinib hatékonyságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Egy nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollált fázis II. vizsgálat történt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) blasztos krízis fázisban lévő CML-es betegekkel. Továbbá két fázis I., valamint egy fázis II. vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

Valamennyi klinikai vizsgálatot figyelembe véve a betegek 38-40% $\geq$ 60 éves vagy ennél idősebb, 10-12%-a 70 éves vagy ennél idősebb volt.

Myeloid blasztos krízis: 260 myeloid blasztos krízis fázisban lévő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt, melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blastsejt a csontvelőben és a vérben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetében), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelt betegek 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltékében (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

Lymphoid blasztos krízis: Korlátozott számú beteget vontak be fázis I. vizsgálatokba ($n = 10$). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatban

	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis ($n=260$)
	a betegek %-a (= CI ₉₅)
Hematológiai válasz ¹	31% (25,2-36,8)
Komplett hematológiai válasz (CHR)	8%
Leukaemia nem mutatható ki (NEL)	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz ²	15% (11,2-20,4)
Komplett (Megerősített ³) [95% CI]	7%
Részleges	(2%) [0,6-4,4] 8%
¹ Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve $\geq$ 4 hét múlva): CHR: a 0102 vizsgálatban [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast $< 5\%$ és nincs extramedulláris betegség]. NEL ugyanazon kritériumok, mint a CHR-ben, de $ANC \geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ blast, ill. $< 30\%$ blast+promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban.	
² Cytogenetikai válasz kritériumai: A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1-35%)	
³ Komplett cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat megerősíti a komplett cytogenetikai választ.	

Gyermekek: Összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es vagy Ph⁺ akut leukaemiás (n = 15) gyermekkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs fázis I. vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A gyermekek imatinib dózisa 260 mg/m²/nap (n = 5), 340 mg/m²/nap (n = 9), 440 mg/m²/nap (n = 7), ill. 570 mg/m²/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML betegek közül 9-nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, fázis II vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőttekben látott eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az imatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr-abl transzlokáció)-pozitív (Ph⁺) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph⁺ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph⁺ ALL: Egy kontrollált vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegben hasonlították össze az imatinibbel, illetve a kemoterápiával történő indukciós kezelést. Az imatinib monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált komplett hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek „salvage” kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetében (81,8%) komplett hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a bcr-abl transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegekben, mint a kemoterápiás vizsgálati karban a 2 hetes kezelés után (p = 0,02). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 3. táblázat) kapott, és a 8. héten a bcr-abl transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karban azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartama, a betegségmentes túlélés vagy a teljes túlélés terén, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknél jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama (p = 0,01), mind a betegségmentes túlélés (p = 0,02) terén.

211 újonnan diagnosztizált Ph⁺ ALL-es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 3. táblázat) kombinációban adva 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

3. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² i.v. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon

Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² per os a 6-7. és 13-16. napon; VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² i.v. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² per os az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 órás, az 1-5. napon; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1-5. napon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² i.v. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² per os az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² per os az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra i.v.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² i.v. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² per os a 26-46. napon
Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² i.v. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m ² /nap per os
Konszolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 óránként a) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² i.v. az 1. napon; Prednizolon 60 mg/m ² per os az 1-5. napon

AUS01 vizsgálat	
Indukciós-konzolidációs terápia	Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 órás) a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 kezelés)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül; Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül
Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.	
Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás	

Gyermekek: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, fázis III vizsgálatba összesen 93, Ph+ ALL gyermekgyógyászati, serdülő és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezeltek imatinibbel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az imatinibet intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról kohorszra növekvő időtartamban, és az imatinibet korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). Az imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoetikus összejt transzplantáción.

4. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konszolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után
1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap

1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m ² , iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m ² , iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m ² , iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
---	---

G-CSF = granulocita-kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = PEG-aszparagináz, MESNA = 2-merkaptotán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg a MTX-szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, fázis II/III vizsgálat volt, amelyben 128 (1 – < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. Úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknek összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

Recidiváló/refrakter Ph+ ALL

Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap volt, a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9-9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7 MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akik napi 400 mg imatinibet kaptak. 3 betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a 4 PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül 3-nál jelentkezett hematológiai válasz (2 CHR és 1 PHR). Ezen betegek életkora 20-72 év között volt.

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinibbel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinibet (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1-12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre.

Konzervatívan feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, non-reszponderek voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszadási arányt olyan betegeknél számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

13 publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD-s betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. 11 betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egyenél PHR. Ezen betegek életkora 2-79 év között volt. Egy utóbb megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közöl, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú követési adatokat közöl 12 PDGFR génátrendeződéssel társuló

MDS/MPD-ben szenvedő betegről (a B2225 vizsgálatba bevont 5 beteg). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Ezek közül 6 beteg esetében a követési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 beteg esetében jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19-60 hónap), illetve a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számítva 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekből szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az imatinibet. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg adagban kapott imatinibet. 35 publikált esettanulmányban és eset-sorozatban további 162 HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75-800 mg adagban kaptak imatinibet. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+-44+ hónap, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót átlagosan 28 hónapos (13-67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25-72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: szív, idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR-rel társult, HES-ben és CEL-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m²-es dózisban vagy napi 200-400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt, randomizált, nem kontrollós, nemzetközi fázis II. vizsgálat történt nem-operábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. 147 beteget válogattak be a vizsgálatba, és a randomizációt követően napi egyszer 400 vagy 600 mg imatinibet kaptak *per os*, 36 hónapig. Ezen betegek életkora 18-tól 83 év közötti, kórszövettani diagnózisuk Kit-pozitív malignus GIST volt, mely inoperábilis és/vagy metasztatikus volt. Az immunhisztokémiai vizsgálatuk rutinszerűen Kit antitesttel történt (A-4502, nyúl polyclonalis antiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), antigén visszanyeréses avidin-biotin-peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

Az objektív terápiás válasz volt a hatékonyság elsődleges bizonyítéka. A daganatnak legalább egy helyen mérhetőnek kellett lennie. A terápiás válaszokat a Southwestern Oncology Group (SWOG) kritériumok alapján mérték. Az eredményeket az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat A legjobb tumorválasz az STIB2222 vizsgálatban (GIST)

A legjobb válasz	Minden dózis (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Komplett válasz	1 (0,7)
Részleges válasz	98 (66,7)
Stabil betegség	23 (15,6)
Progresszív betegség	18 (12,2)
Nem értékelhető	5 (3,4)
Nem ismert	2 (1,4)

A két dozírozású csoport között a terápiás válasz vonatkozásában nem volt különbség. Az interim analízis idején stabil állapotban levő betegek szignifikáns része részleges választ ért el a hosszabb kezelés során (a medián követési idő 31 hónap). A válasz megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 13 hét volt (95% CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95% CI 106–147), míg a teljes vizsgálati mintában ez az érték 84 hét volt (95% CI 71–109). Az általános túlélés mediánértéke még nem értékelhető. A Kaplan-Meier becslés szerint a 36 hónapos nyomonkövetés utáni túlélés 68% volt.

Két klinikai vizsgálatban (B2222 vizsgálat és az S0033 intergroup vizsgálat) az imatinib napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegekben, akiknek a betegsége alacsonyabb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegben emelték 800 mg-ra; 6 beteg ért el részleges választ, és 21 beteg állapota stabilizálódott az adag emelését követően, ami 26%-os klinikai előnynek felel meg. A rendelkezésre álló biztonsági adatok arra utalnak, hogy a napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutató betegekben az imatinib napi adagjának 800 mg-ra való emelése nem befolyásolja a készítmény biztonságossági profilját.

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

Adjuvánsként az imatinibet egy multicentrikus, kettős-vak, hosszú távú placebo-kontrollos fázis-III vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknek az életkora 18 és 91 év között volt. Olyan betegeket vontak be, akiknek a szövettani diagnózisa immunhisztokémiai vizsgálattal igazolt, Kit protein expresszáló primer GIST volt, és a tumor legnagyobb átmérője ≥ 3 cm volt, és a GIST teljes, makroszkópos reszekciója a nyilvántartásba vétel előtt 14-70 nappal történt. A primer GIST reszekcióját követően a betegeket a két kar egyikébe randomizálták: napi 400 mg imatinib vagy ennek megfelelő placebo, egy éven át.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (recurrence-free survival – RFS) volt, melynek definíciója a randomizációtól a kiújulásig vagy a bármely okból bekövetkező halál időpontjáig eltelt idő.

Az imatinib szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést, az imatinib-csoportban a betegek 75%-a kiújulás-mentes volt a 38. hónapban, a placebo-csoportban észlelt 20 hónappal szemben (95%-os CI sorrendben: [30 - nem megbecsülhető]; [14 - nem megbecsülhető]); (relatív házár = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes kiújulás-mentes túlélés szignifikánsan jobb volt az imatinib (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), ($p < 0,0001$). A kiújulás kockázata a placebohoz képest így mintegy 89%-kal csökkent (relatív házár = 0,113 [0,049-0,264]).

A primer GIST operációján átesett betegeknél a kiújulás kockázatát az alábbi prognosztikai faktorok alapján retrospektív módon értékelték: a daganat mérete, a mitotikus-index, a daganat lokalizációja. A 713 fős beválogatás szerinti populációból (intention-to-treat – ITT) a mitotikus-indexre vonatkozó adatok 556 beteg esetén álltak rendelkezésre. A United States National Institutes of Health (NIH) és az Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) kockázat-besorolása szerint végzett alcsoport-analízis eredményeit a 6. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

6. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti kiújulás-mentes túlélés (RFS) analíziseinek összefoglalása

Kockázat-besorolás	Kockázati szint	Betegek %-a	Események száma / Betegek száma	Összesített relatív hazard (95%-os CI)*	RFS-arányok (%)	
			Imatinib vs. placebo		12 hónap	24 hónap
					Imatinib vs. placebo	Imatinib vs. placebo
NIH	Alacsony	29,5	0/86 vs. 2/90	N.m.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Közepes	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Magas	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Nagyon alacsony	20,7	0/52 vs. 2/63	N.m.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Alacsony	25,0	2/70 vs. 0/69	N.m.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Közepes	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Magas	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető

Egy második multicentrikus, nyílt, fázis-III vizsgálat (SSG XVIII/AIO) a 12 hónapig tartó, napi 400 mg imatinib-kezelést hasonlította össze a 36 hónapos kezeléssel olyan betegeknél, akiknél megtörtént a GIST műtéti reszekciója, és teljesült a következők egyike: a tumor átmérője > 5 cm és a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként > 5/50, vagy a tumor átmérője > 10 cm bármilyen mitózisszám mellett, vagy bármilyen tumorméret mellett a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként > 10/50, vagy a tumor rupturált a peritoneális ürbé. Összesen 397 beteg egyezett bele a részvételbe, és került randomizálásra a vizsgálatba (199 beteg a 12 hónapos karra és 198 beteg a 36 hónapos karra), akiknek a medián életkora 61 év volt (szélső értékek 22 és 84 év). A követés medián időtartama 54 hónap volt (a randomizáció napjától az adatok lezárásáig), és az első beteg randomizálásától az adatok lezárásáig eltelt idő összesen 83 hónap volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (RFS) volt, amit a randomizációtól a recidíváig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idővel definiáltak.

A 36 hónapos imatinib-kezelés a 12 hónapos imatinib-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést (a teljes relatív hazard [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (7. táblázat, 1. ábra).

Emellett a 36 hónapos imatinib-kezelés a 12 hónapos imatinib-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a teljes túlélést (OS) (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (7. táblázat, 2. ábra).

Hosszabb kezelési időtartam (> 36 hónap) késleltetheti a további kiújulásokat, bár ennek a teljes túlélésre kifejtett hatása nem ismert.

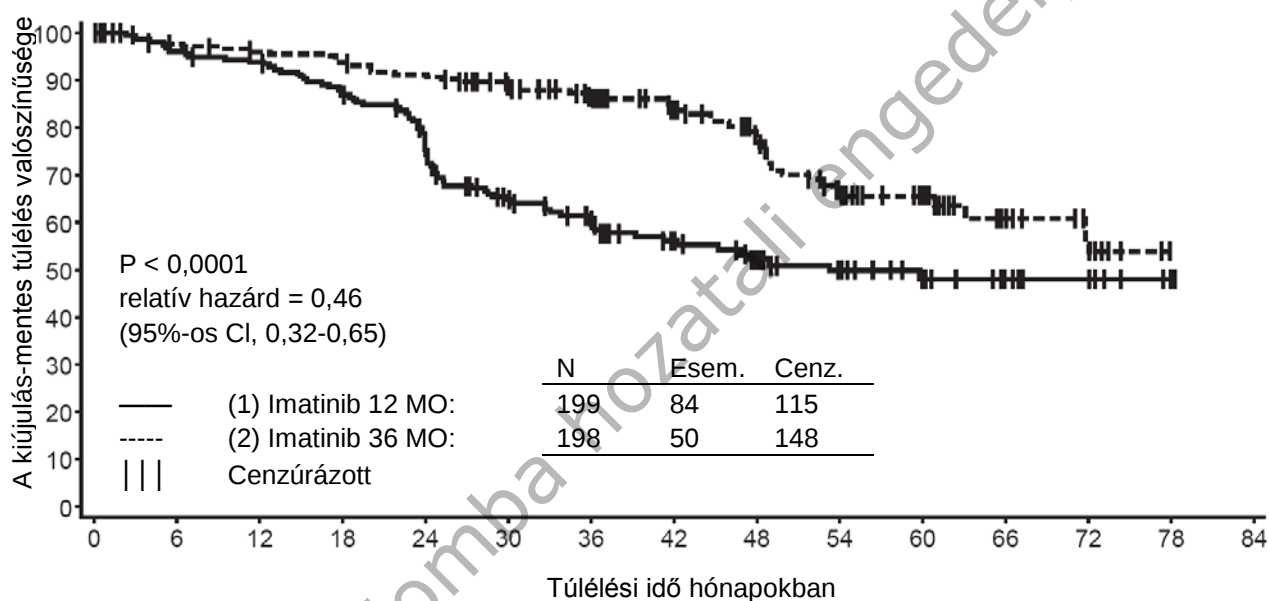
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

A 36 hónapos imatinib-kezelés jobb volt a 12 hónaposnál az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutáció-típus szerinti alcsoport-analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulás-mentes túlélés relatív hazardja, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95% CI: 0,22, 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

7. táblázat 12 hónapos és 36 hónapos imatinib-kezelés (SSGXVIII/AIO-vizsgálat)

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

1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)

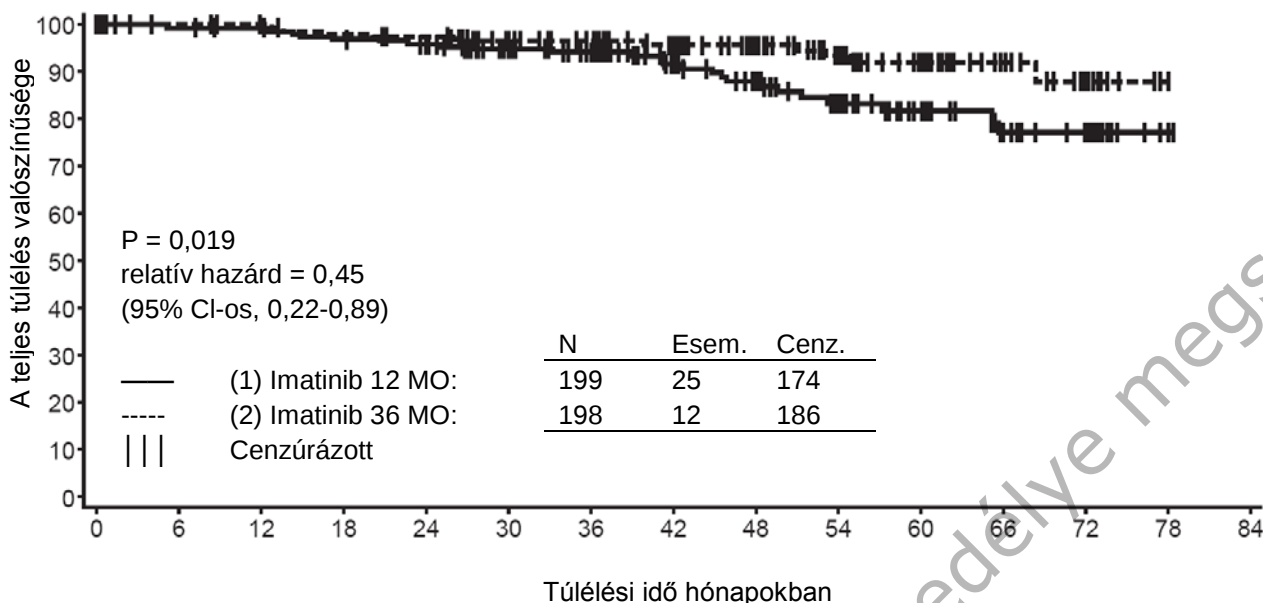


Veszélyeztetettek : Események

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

2. ábra

A teljes túlélés Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek : Események

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

A c-Kit pozitív GIST-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nincsenek kontrollált vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét (17), GIST-ben (Kit-tel és PDGFR mutációkkal vagy azok nélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300-800 mg közötti dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermekgyógyászati betegek többségénél nem voltak a c-kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, fázis II. multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek imatinib adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. Az öt (5) reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22;q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinib-kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nincsenek kontrollált vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden betegnek parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

Az imatinib farmakokinetikáját 25 mg–1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. és a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció steady state állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib kapszula formulációjának átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimálisan csökkent (a $C_{\max}$ 11%-kal csökkent, a $t_{\max}$ 1,5 órával nyúlt meg) és az AUC kissé csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag használatos koncentrációiban az imatinib plazmafehérjéhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. E metabolit plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC_{50} 50 μ M) és a flukonazol (IC_{50} 118 μ M) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátlóhatást, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán máj microsómákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegekben az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 μ mol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5 -mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegekben várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a 14 C-gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Plazma farmakokinetika

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a $t_{1/2}$ körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg–1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, steady state állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5-2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegeiben

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST betegeiben a steady state expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST betegeiben három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikáns kapcsolata volt az imatinib farmakokinetikájával. Az albuminszint csökkenése a clearance (CL/f) csökkenését vonta maga után; a magasabb fehérvérsejtszám pedig a CL/f csökkenéséhez vezetett. Ezek az összefüggések azonban nem eléggé kifejezettek ahhoz, hogy dózismódosítást tegyenek indokolttá. Ebben a betegcsoportban a májmetasztázis potenciálisan májelégtelenséghez és csökkent metabolizmushoz vezethet.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömegnek az imatinib clearance-ére hatása van, pl. egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg-os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekekben

Fázis I. és fázis II vizsgálatokban, gyermekeknek az imatinibet orálisan adva az - a felnőttekhez hasonlóan - gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os adagja. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózissal ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségekben (CML, Ph+ ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekgyógyászati betegek összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelület hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömeg index nem voltak klinikailag jelentős hatással az imatinib expozíciójára. Az analízis megerősítette, hogy a naponta egyszer 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer 340 mg/m²-es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) imatinib expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Meggyengült szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a veséken át. Az enyhén vagy közepesen beszűkült vesefunkciójú betegekben magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. A növekedés körülbelül 1,5-2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance-e valószínűleg hasonló a beszűkült és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózissal toxicitási vizsgálatok enyhe-mérsékelt fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányokban, kutyákban és majmokban, amit csontvelőeltérés kísért patkányokban és kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a célszerv a máj volt. Mindkét fajban enyhe-mérsékelt transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, teljes fehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionalis epitheliumának hyperplasiáját észlelték szérumban, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib-kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokban végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg-os humán dózissal – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált malariás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), *in vitro* emlősejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlősejt assay-ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbenső vegyülete – ami a végtermékben is jelen van – pozitív mutagén hatásának bizonyult. A közbenső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásának bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózissal, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőtény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestatios napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhesség vált patkányok számára. Nőtény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestatios napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózissal) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

Fiatal patkányokon végzett fejlődés toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányokban már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3-2-szerese, a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül fiatal állatoknál a legnagyobb ajánlott

340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese, mortalitást is megfigyeltek (az elválasztás ideje körül).

A patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/kg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/kg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/kg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy a halál és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsövet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyet, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/kg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogenitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkoztatható-e emberre.

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklínikai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyet, az endokrin szerveket és a fogakat érintették. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatban a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

A hatóanyag, az imatinib környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Mannit

Kroszpovidon

Magnézium-sztearát

Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Kapszulahéj

Zselatin

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al buboréksomagolás
OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula

60 vagy 120 kemény kapszula buboréksomagolásban.

20 × 1, 60 × 1, 120 × 1 vagy 180 × 1 kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula

30 vagy 90 kemény kapszula buboréksomagolásban.

30 × 1 vagy 90 × 1 kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Egyesült Királyság

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

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvátország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

20 × 1 filmtabletta
60 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta
120 filmtabletta
120 × 1 filmtabletta
180 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1243/001 20 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/002 60 filmtabletta
EU/1/17/1243/003 60 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/004 120 filmtabletta
EU/1/17/1243/005 120 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/006 180 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/007 20 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/008 60 filmtabletta
EU/1/17/1243/009 60 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/010 120 filmtabletta
EU/1/17/1243/011 120 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/012 180 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

imatinib teva b.v. 100 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsoomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:/EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

90 filmtabletta

90 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1243/025 30 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/026 30 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/027 90 filmtabletta
EU/1/17/1243/028 90 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/029 30 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/030 30 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1243/031 90 filmtabletta
EU/1/17/1243/032 90 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

imatinib teva b.v. 400 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsoomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:/EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

20 × 1 kemény kapszula

60 kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula

120 kemény kapszula

120 × 1 kemény kapszula

180 × 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1243/013 20 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/014 60 kemény kapszula
EU/1/17/1243/015 60 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/016 120 kemény kapszula
EU/1/17/1243/017 120 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/018 180 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/019 20 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/020 60 kemény kapszula
EU/1/17/1243/021 60 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/022 120 kemény kapszula
EU/1/17/1243/023 120 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/024 180 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

imatinib teva b.v. 100 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:/EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

30 kemény kapszula

30 × 1 kemény kapszula

90 kemény kapszula

90 × 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1243/033 30 kemény kapszula
EU/1/17/1243/034 30 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/035 90 kemény kapszula
EU/1/17/1243/036 90 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/037 30 kemény kapszula
EU/1/17/1243/038 30 × 1 kemény kapszula
EU/1/17/1243/039 90 kemény kapszula
EU/1/17/1243/040 90 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

imatinib teva b.v. 400 mg kemény kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborékcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:/EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:/Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Teva B.V. egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi kórképekben. Ezen kórképek a rák egyes típusait foglalják magukban.

Az Imatinib Teva B.V. az alábbi kórkép kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Teva B.V. a betegség legelőrehaladottabb szakaszában (blasztos krízis) kezelésére szolgál. Gyermekeknél és serdülőknél az Imatinib Teva B.V. a betegség különböző szakaszaiban (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) alkalmazható.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek)

szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.

- **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Teva B.V., ill. miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt

Az Imatinib Teva B.V.-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének e betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva B.V.-t

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib Teva B.V.-t bevenné.

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva B.V. szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Teva B.V. a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még az Imatinib Teva B.V. bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Teva B.V. az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva B.V.-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva B.V. CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány Imatinib Teva B.V.-t szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva B.V.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (úgy, mint a paracetamol) és a gyógynövény készítményeket (úgy, mint az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva B.V. hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva B.V. hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva B.V. hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva B.V. ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Teva B.V. nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva B.V.-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva B.V.-kezelés időtartama alatt.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva B.V.-t szednek, beszéljenek kezelőorvosukkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

Kezelőorvosa Imatinib Teva B.V.-t rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva B.V. segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Ne hagyja abba az Imatinib Teva B.V. szedését, hacsak orvosa úgy nem rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

Mennyi Imatinib Teva B.V.-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Orvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Teva B.V. tablettát kell bevennie.

- **Ha Önt CML miatt kezelik:**
A szokásos kezdőadag 600 mg, amelyet 6 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 4 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (8 tableta), vegyen be 4 db tablettát reggel és 4 db tablettát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdődózis 600 mg, amelyet 6 db tableta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 4 db tableta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdődózis 100 mg, melyet 1 db tableta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db tableta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
A dózis napi 800 mg (8 tableta), amelyet reggel 4 db tableta és este 4 db tableta formájában kell bevenni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az orvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Teva B.V. tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Teva B.V. mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összdózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

- **Az Imatinib Teva B.V.-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva B.V. szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A tablettát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

Ha nem képes lenyelni a tablettákat, feloldhatja azokat egy pohár tiszta vízben vagy almalében:

- Használjon kb. 50 ml-t minden 100 mg-os tableta esetében.
- Keverje meg egy kanállal, amíg a tabletták teljesen feloldódtak.
- Amint a tableta feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

A tableta egyenlő adagokra osztható.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva B.V.-t?

Az Imatinib Teva B.V.-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Teva B.V.-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva B.V.-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Teva B.V. hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Teva B.V. csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vízenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva B.V.-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva B.V. szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Vízketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen, előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Teva B.V.?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 100 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva B.V. filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát, kroszpovidon és magnézium-sztearát.
- Tablettabevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, makrogol, sárga vas-oxid (E172), talkum, titán-dioxid (E171) és vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Imatinib Teva B.V. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta sötét sárga – barnás-narancssárga, kerek, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán felezővonallal.

A tabletták a felezővonal egyik oldalán „IT”, másik oldalán „1” mélynyomású jelzéssel van ellátva. A tabletták átmérője körülbelül 9 mm.

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta 60 vagy 120 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható, buboréksomagolásban.

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg filmtabletta 20x1, 60x1, 120x1 vagy 180x1 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Egyesült Királyság

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Cseh Köztársaság

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvátország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Teva B.V. egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi kórképekben. Ezen kórképek a rák egyes típusait foglalják magukban.

Az Imatinib Teva B.V. az alábbi kórkép kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályzatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Teva B.V. a betegség legelőrehaladottabb szakaszában (blasztos krízis) kezelésére szolgál. Gyermekeknél és serdülőknél az Imatinib Teva B.V. a betegség különböző szakaszaiban (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) alkalmazható.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek)

szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.

- **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Teva B.V., ill. miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt

Az Imatinib Teva B.V.-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének e betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva B.V.-t

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib Teva B.V.-t bevenné.

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva B.V. szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Teva B.V. a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még az Imatinib Teva B.V. bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Teva B.V. az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva B.V.-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva B.V. CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány Imatinib Teva B.V.-t szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva B.V.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is (úgy, mint a paracetamol) és a gyógynövény készítményeket (úgy, mint az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva B.V. hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva B.V. hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva B.V. hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva B.V. ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Teva B.V. nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva B.V.-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva B.V.-kezelés időtartama alatt.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva B.V.-t szednek, beszéljenek kezelőorvosukkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

Kezelőorvosa Imatinib Teva B.V.-t rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva B.V. segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Ne hagyja abba az Imatinib Teva B.V. szedését, hacsak orvosa úgy nem rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

Mennyi Imatinib Teva B.V.-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Orvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Teva B.V. tablettát kell bevennie.

- **Ha Önt CML miatt kezelik:**
A szokásos kezdőadag 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 1 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (2 tablettát), vegyen be 1 db tablettát reggel és egy második tablettát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdődózis 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 1 db tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdődózis 100 mg, melyet 1 db 100 mg-os tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 1 db 400 mg-os tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
A dózis napi 800 mg (2 tablettát), amelyet reggel 1 db tablettát és este egy második tablettát formájában kell bevenni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az orvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Teva B.V. tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Teva B.V. mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összdózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

- **Az Imatinib Teva B.V.-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva B.V. szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A tablettát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

Ha nem képes lenyelni a tablettákat, feloldhatja azokat egy pohár tiszta vízben vagy almalében:

- Használjon kb. 200 ml-t minden 400 mg-os tablettát esetében.
- Keverje meg egy kanállal, amíg a tabletták teljesen feloldódtak.
- Amint a tablettát feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

A tablettát egyenlő adagokra osztható.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva B.V.-t?

Az Imatinib Teva B.V.-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Teva B.V.-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva B.V.-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Teva B.V. hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Teva B.V. csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva B.V.-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva B.V. szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Vízketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Teva B.V.?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 400 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva B.V. filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: vízmentes kalcium-hidrogénfoszfát, kroszpovidon és magnézium-sztearát.
- Tablettabevonat: részlegesen hidrolizált polivinil-alkohol, makrogol, sárga vas-oxid (E172), talkum, titán-dioxid (E171) és vörös vas-oxid (E172).

Milyen az Imatinib Teva B.V. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta sötét sárga – barnás-narancssárga, hosszúkás, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán felezővonallal.

A tabletták a felezővonal egyik oldalán „IT”, másik oldalán „4” mélynyomású jelzéssel van ellátva. A tabletták hosszúsága körülbelül 20 mm, szélességük körülbelül 10 mm.

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta 30 vagy 90 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható, buboréksomagolásban.

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg filmtabletta 30x1 vagy 90x1 db filmtablettát tartalmazó kiszerelésekben kapható, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Egyesült Királyság

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Cseh Köztársaság

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvátország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

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

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula

imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Teva B.V. egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi kórképekben. Ezen kórképek a rák egyes típusait foglalják magukban.

Az Imatinib Teva B.V. az alábbi kórkép kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályzatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Teva B.V. a betegség legelőrehaladottabb szakaszában (blasztos krízis) kezelésére szolgál. Gyermekeknél és serdülőknél az Imatinib Teva B.V. a betegség különböző szakaszaiban (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) alkalmazható.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek)

szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.

- **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Teva B.V., ill. miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt

Az Imatinib Teva B.V.-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének e betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva B.V.-t

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib Teva B.V.-t bevenné.

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva B.V. szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Teva B.V. a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A beteget kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még az Imatinib Teva B.V. bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Teva B.V. az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva B.V.-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva B.V. CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány Imatinib Teva B.V.-t szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva B.V.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (úgy, mint a paracetamol) és a gyógynövény készítményeket (úgy, mint az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva B.V. hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva B.V. hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva B.V. hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva B.V. ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Teva B.V. nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva B.V.-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva B.V.-kezelés időtartama alatt.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva B.V.-t szednek, beszéljenek kezelőorvosukkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

Kezelőorvosa Imatinib Teva B.V.-t rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva B.V. segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Ne hagyja abba az Imatinib Teva B.V. szedését, hacsak orvosa úgy nem rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

Mennyi Imatinib Teva B.V.-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Orvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Teva B.V. kapszulát kell bevennie.

- **Ha Önt CML miatt kezelik:**
A szokásos kezdőadag 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (8 kapszula), vegyen be 4 db kapszulát reggel és 4 db kapszulát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdődózis 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdődózis 100 mg, melyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
A dózis napi 800 mg (8 kapszula), amelyet reggel 4 db kapszula és este 4 db kapszula formájában kell bevenni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az orvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Teva B.V. kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Teva B.V. mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összdózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

- **Az Imatinib Teva B.V.-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva B.V. szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva B.V.-t?

Az Imatinib Teva B.V.-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Teva B.V.-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva B.V.-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Teva B.V. hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Teva B.V. csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva B.V.-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva B.V. szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Vízketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen, előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Teva B.V.?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 100 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva B.V. kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: mannit, kroszpovidon, magnézium-sztearát és vízmentes, koloid, szilícium-dioxid. A kapszulahéj összetétele: zselatin, titán-dioxid (E171, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172). A jelölőfesték összetétele: sellak, fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

Milyen az Imatinib Teva B.V. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula átlátszatlan narancssárga kapszula, amely fekete jelölőfestékkel az alsó részén „7629”, felső részén „TEVA” jelzéssel van ellátva. A kapszula fehér-világossárga szemcsés port tartalmaz. A kapszulák hosszúsága körülbelül 19 mm, szélességük körülbelül 7 mm.

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula 60 vagy 120 db kemény kapszulát tartalmazó kiserelésekben kapható, buboréksomagolásban.

Az Imatinib Teva B.V. 100 mg kemény kapszula 20x1, 60x1, 120x1 vagy 180x1 db kemény kapszulát tartalmazó kiserelésekben kapható, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Egyesült Királyság

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvátország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula

imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Teva B.V. és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Teva B.V. egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi kórképekben. Ezen kórképek a rák egyes típusait foglalják magukban.

Az Imatinib Teva B.V. az alábbi kórkép kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályzatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Teva B.V. a betegség legelőrehaladottabb szakaszában (blasztos krízis) kezelésére szolgál. Gyermekeknél és serdülőknél az Imatinib Teva B.V. a betegség különböző szakaszaiban (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) alkalmazható.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását.

Az Imatinib Teva B.V. ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályzatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek)

szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.

- **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva B.V. e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Teva B.V., ill. miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva B.V. szedése előtt

Az Imatinib Teva B.V.-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének e betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva B.V.-t

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib Teva B.V.-t bevenné.

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva B.V. szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt, vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Teva B.V. a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még az Imatinib Teva B.V. bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva B.V.-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Teva B.V. az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva B.V.-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva B.V. CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány Imatinib Teva B.V.-t szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva B.V.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (úgy, mint a paracetamol) és a gyógynövény készítményeket (úgy, mint az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva B.V. hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva B.V. hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva B.V. hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva B.V. ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögzépződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Teva B.V. nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva B.V.-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva B.V.-kezelés időtartama alatt.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva B.V.-t szednek, beszéljenek kezelőorvosukkal.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

Kezelőorvosa Imatinib Teva B.V.-t rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva B.V. segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

Ne hagyja abba az Imatinib Teva B.V. szedését, hacsak orvosa úgy nem rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

Mennyi Imatinib Teva B.V.-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Orvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Teva B.V. kapszulát kell bevennie.

- **Ha Önt CML miatt kezelik:**
A szokásos kezdőadag 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (2 kapszula), vegyen be 1 db kapszulát reggel és egy második kapszulát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdődózis 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdődózis 400 mg, amelyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdődózis 100 mg, melyet 1 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 1 db 400 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
A dózis napi 800 mg (2 kapszula), amelyet reggel 1 db kapszula és este egy második kapszula formájában kell bevenni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az orvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Teva B.V. kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Teva B.V. mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összdózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva B.V.-t?

- **Az Imatinib Teva B.V.-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva B.V. szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrre kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva B.V.-t?

Az Imatinib Teva B.V.-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Teva B.V.-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva B.V.-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Teva B.V. hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Teva B.V. csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arc gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vízenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva B.V.-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva B.V. szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Vízketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Teva B.V.-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Teva B.V.?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 400 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva B.V. kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: mannit, kroszpovidon, magnézium-sztearát és vízmentes koloid szilícium-dioxid. A kapszulahéj összetétele: zselatin, titán-dioxid (E171, sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172). A jelölőfesték összetétele: sellak, fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

Milyen az Imatinib Teva B.V. külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula átlátszatlan narancssárga kapszula, amely fekete jelölőfestékkel az alsó részén „7630”, felső részén „TEVA” jelzéssel van ellátva. A kapszula fehér-világossárga szemcsés port tartalmaz. A kapszulák hosszúsága körülbelül 23 mm, szélességük körülbelül 9 mm.

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula 30 vagy 90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésekben kapható, buboréksomagolásban.

Az Imatinib Teva B.V. 400 mg kemény kapszula 30x1 vagy 90x1 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésekben kapható, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Egyesült Királyság

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvátország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.