

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 100 mg filmtabletta

Imatinib Teva 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Teva 100 mg filmtabletta

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

Imatinib Teva 400 mg filmtabletta

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Imatinib Teva 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 400 mg filmtabletta

Sötét sárga – barnás-narancssárga, hosszúkas, 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 terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél 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 felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- relabáló vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

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

Az Imatinib Teva 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 relabáló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknek az imatinib hatásosságát CML-ben a komplett 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 felnőtteknél 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). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Imatinib Teva 100 mg filmdoboz

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

Imatinib Teva 400 mg filmdoboz

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

Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtteknek az Imatinib Teva ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérvérképben < 20%, míg a trombocytaszám: $> 100 \times 10^9/l$.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben $\geq 15\%$, de $< 30\%$, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$ (feltéve, hogy a blastsejtek száma $< 30\%$), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérvérképben $\geq 20\%$, trombocytaszám $< 100 \times 10^9/l$ a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva 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 kezelés leállításának hatását, ha az a komplett cytogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Krónikus fázisban lévő betegeknek a dózis 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra, akcelerált fázisban, illetve blasztos krízisben pedig 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, illetve súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy trombocytopenia 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, illetve 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re emelhető (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, illetve 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 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 biztonságosan 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.

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

Adagolás Ph+ ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (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 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 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 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-ben szenvedő 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 kezelés leállításának a hatását, ha az a terápiás válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően az imatinib 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 ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózismódosítás 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 az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal, 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 dózisokkal 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/m²/napról 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 < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
--------------------------------	--	---

CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermekek –és serdülőkori CML krónikus fázis (340 mg/m ² -os adagban)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg/m²-re csökkentett adaggal kezdje újra.

CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 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 eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.
Gyermekek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 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 eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.

DFSP (800 mg-os adagban)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, 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		

Különleges betegcsoportok

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Két 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-ben, DFSP-ben, GIST-ben és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok az 5.1 pontban vannak összefoglalva, de az adagolásra vonatkozóan nem adhatóak ajánlások.

Májkárosodás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő 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 májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Közepesen súlyos	Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN GOT: bármilyen érték
Súlyos	Összbilirubin: > 3–10 ULN GOT: bármilyen érték

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő 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. Felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben a résztvevők több mint 20%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt, nem tapasztaltak jelentős, korhoz köthető farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időseknél.

Az alkalmazás módja

A gastrointestinalis irritáció kockázatának csökkentése érdekében az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni. 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.

Azoknak a betegeknek, akik nem képesek a filmtablettákat lenyelni, a tabletták egy pohár vízben vagy almalében diszpergálhatók. Az előírt mennyiségű tablettát megfelelő mennyiségű folyadékba (hozzávetőlegesen 50 ml-nyibe egy 100 mg-os tablettát, és 200 ml-nyibe egy 400 mg-os tablettát) kell beletenni, és kanállal megkeverni. A szuszpenziót közvetlenül a tablettá, illetve tabletták teljes szétesését követően kell meginni.

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

Ha az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol-típusú gombaellenes gyógyszerekkel, egyes makrolidokkal, szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimoqid, takrolimus, szilolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarinszármazékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek Imatinib-kezelése során beszámoltak hypothyreosis 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, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a perifériás véképet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknek 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 zavaraiat járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületes ödéma) az imatinibet szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ánál számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek testtömegének 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 időseknél, illetve azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegségeknél 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 szívizomba történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél izolált esetekben fellépő kardiogén sokk/balkamra dysfunctio összefüggésben volt az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval. A beszámolók szerint a kórállapot 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 eosinophilszámmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophilszám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum-troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/ttkg) 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, 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-kezelés abbahagyása.

Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-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 tirozinkináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Teva-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-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).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözközzükkel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptejet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok (TKI-k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve az Imatinib Teva-val kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha az Imatinib Teva-val kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függesztetni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13-aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest-szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, az Imatinib Teva-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő az imatinib-kezelés során. A CML-es 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 betegeknél vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben az imatinib-kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizni kell az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa-glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyosan vesekárosodásban szenvedő 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 tényezőivel rendelkező betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendelni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőkör előtt állóknál növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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%, illetve 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* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevételével a C_{max} -, illetve az $AUC_{0-\infty}$ -értékeiben legalább 54%, illetve 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} -, illetve AUC-értékét 2-, illetve 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet szűk terápiás tartományú CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, 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. sztatínok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarinszármazékok, 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 2×400 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%-os 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 tartományú 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 mikromol/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 gyógyszerkölcsönhatás 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 javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és még legalább 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az imatinibet szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. Az imatinib nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

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 az anyatejbe. 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 anya a kezelés alatt és az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott, bár tapasztaltak a reprodukív paraméterekre kifejtett hatásokat (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 előfordulhatnak mellékhatások, mint például szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan orvosi kezelést igénylő probléma jelentkezhet, amelyek megtevesztőek lehetnek, illetve megnehezíthetik a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg kapott adott számos más gyógyszer is okozhatja.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszereszedést a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatti felfüggesztették az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, és sikertelen interferonkezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST-vizsgálatban a betegek 4%-ánál 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-es betegeknél, valószínűleg az

alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett 3/4 CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegben, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, illetve tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt gyógyszerfüggő mellékhatás mindkét betegségben az enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint a bőrkiütés volt. 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, illetve az imatinib adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átmeneti hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonságossági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlóak. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek biztonságossági 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 kíséretében. A gyermek- és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszerbiztonságossági megállapításokat.

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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriságuk sorrendjében kerülnek megadásra, elsőként a leggyakoribb mellékhatás szerepel.

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

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
<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>	Tumoriázis-szindróma
<i>Nem ismert</i>	Tumorvérzés/tumornecrosis*
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, lázas neutropenia
<i>Nem gyakori</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelődepressio, eosinophilia, lymphadenopathia

<i>Ritka</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
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
<i>Nem gyakori</i>	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
<i>Ritka</i>	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
<i>Nem ismert</i>	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori</i>	Szemhéjödéma, fokozott könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
<i>Nem gyakori</i>	Szemirritáció, szemfájdalom, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retinabevérzés, blepharitis, maculaödéma
<i>Ritka</i>	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
<i>Nem ismert</i>	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Nem gyakori</i>	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
<i>Ritka</i>	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szív megállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
<i>Nem ismert</i>	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
<i>Gyakori</i>	Kipirulás, vérzés
<i>Nem gyakori</i>	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
<i>Nem ismert</i>	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
<i>Nem gyakori</i>	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
<i>Ritka</i>	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
<i>Nem ismert</i>	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
<i>Gyakori</i>	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
<i>Nem gyakori</i>	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
<i>Ritka</i>	Colitis, ileus, gyulladásgos bélbetegség
<i>Nem ismert</i>	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori</i>	A májenzimek szintjének emelkedése
<i>Nem gyakori</i>	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus

<i>Ritka</i>	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
<i>Gyakori</i>	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
<i>Nem gyakori</i>	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, véraláfutásra való fokozott hajlam, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés, panniculitis ¹²
<i>Ritka</i>	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens–Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP), pemphigus*
<i>Nem ismert</i>	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS), pseudoporphyria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Izomspazmus és -görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
<i>Gyakori</i>	Ízületi duzzanat
<i>Nem gyakori</i>	Izom- és ízületi merevség, osteonecrosis*
<i>Ritka</i>	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
<i>Nem ismert</i>	Retardált növekedés gyermekeknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelet
<i>Nem ismert</i>	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma
<i>Ritka</i>	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság
<i>Gyakori</i>	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
<i>Nem gyakori</i>	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Testtömeg-növekedés
<i>Gyakori</i>	Testtömegcsökkenés
<i>Nem gyakori</i>	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfátaszint emelkedése
<i>Ritka</i>	A vér amilázsint emelkedése

* Az ilyen 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 betegek esetében.
- 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 musculoskeletális fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzatban és a csontrendszerben jelentkező fájdalmat, 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 kísérőbetegségeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.
- 12 Beleértve az erythema nodosumot.

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).

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 (I. fázisú 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%, illetve 44%-63% a neutropenia, illetve a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkkel (16,7% neutropenia, illetve 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%-ánál, illetve $\geq 1\%$ -ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, illetve thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, illetve 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekeknél 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 betegekkkel végzett vizsgálatban 3., illetve 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, illetve 0,7%-ánál jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., illetve 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, illetve 2,7%-ánál, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ánál figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, illetve 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 betegeknél, ami a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) általában kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ánál következett be.

GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ánál figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ánál a GOT (glutamát-oxálacetát-transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését. A bilirubinszint-emelkedés 3% alatt volt.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis és májelégtelenség, némelyik halálos kimenetelű volt, közöttük egy olyan eset, ahol a beteg nagy dózisban szedett paracetamolt is.

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 elszigetelt eseteiről számoltak be spontán jelentésekben, illetve a szakirodalomban. 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 voltak:

Felnőttek

1200 mg-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrküítés, 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 kreatin 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 neutrophilszámot, emelkedett transzaminázszinteket 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.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozinkináz inhibitorok, ATC kód: L01EA01

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 őssejtfaktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolóniastimuláló faktor-receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket is képes gátolni.

Farmakodinámiai 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-es 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.

Az imatinib továbbá hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF) tirozinkináz-receptort, a PDGF-R-t, az őssejtfaktort (SCF), 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 hatásosságát a komplett hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nem végeztek kontrollos vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Három nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollos II. fázisú vizsgálatot folytattak le Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+), előrehaladott, blasztos vagy akcelerált fázisban lévő CML-es betegekkel, valamint egyéb Ph+ leukaemiákban, illetve alfa-interferon (IFN)-terápiára rezisztens krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel. Egy nagy, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph+ CML-es betegekkel. Ezenfelül két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

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

Újonnan diagnosztizált krónikus fázis

Ez a felnőttek bevonásával végzett, III. fázisú vizsgálat az imatinib monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. Az imatinibcsoportban a betegek naponta 400 mg imatinibot kaptak, az IFN-csoportban 5 millió NE/m²/nap IFN-t és 20 mg/m²/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

Összesen 1106 beteget randomizáltak (553-at mindegyik csoportban). A két csoport a kiindulási értékeket illetően kiegyenlített volt. A átlagéletkor 51 év (18-70 év) volt. A betegek 21,9%-a volt 60 éves vagy e feletti. 59% volt a férfiak és 41% volt a nők aránya; 89,9% kaukázusi, 4,7% feketebőrű rasszbeli volt. Hét évvel az utolsó beteg bevonása után az első vonalbeli kezelés medián időtartama az imatinibcsoportban 82 hónap, az IFN-csoportban 8 hónap volt. A második vonalbeli imatinibkezelés medián időtartama 64 hónap volt. Az első vonalbeli imatinibkezelésben részesülő betegek átlagos napi adagja 406 ± 76 mg volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélési idő. Progressziónak az alábbi események bármelyikének bekövetkeztét tekintették: akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe való progresszió, halál bekövetkezte, a CHR vagy MCyR megszűnése, vagy, ha megfelelő kezelés mellett sem jött létre CHR, nőtt a fehérvérsejtszám. Fő másodlagos kiértékelési végpontok: a jelentős cytogenetikai válasz, a hematológiai válasz, molekuláris válasz (a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

2. táblázat Az újonnan diagnosztizált CML vizsgálat - a kezelésre adott válasz (84 hónapos adatok)

(A legjobb válaszarányok)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematológiai válasz		
CHR arány n (%) [95%-os CI]	534 (96,6%)* [94,7%; 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%; 60,8%]
Cytogenetikai válasz		
Nagyfokú válasz (MCyR) n (%) [95%-os CI]	490 (88,6%)* [85,7%; 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%; 27,1%]
Komplett CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Részleges CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekuláris válasz**		
Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p < 0,001, Fischer-féle egzakt próba		
** a molekuláris válasz százalékarányok a rendelkezésre álló mintákon alapulnak		
A hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva): Fvs < 10 × 10 ⁹ /l, thrombocytaszám < 450 × 10 ⁹ /l, myelocyt+metamyelocyt < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involutio		
A cytogenetikai válasz kritériumai: komplett: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1-35%; minor: 36-65%; minimális: 66-95%. A nagyfokú választ (0-35%) a komplett és részleges válasz együttesen jelenti.		
A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai: a Bcr-Abl transzkripció mennyiségének ≥ 3 logaritmus csökkenése a perifériás vérben (valós idejű, kvantitatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva.		

Az első vonalbeli kezelésre adott komplett hematológiai válasz, nagyfokú cytogenetikai válasz és komplett cytogenetikai válasz arányait Kaplan-Meier-módszerrel számították ki, melynek során a nem reagálókat az utolsó vizsgálat időpontjában kizárták. Az első vonalbeli imatinibkezelésre adott becsült kumulatív válaszarányok ezen módszerrel meghatározott értékei a kezelés időtartamának előrehaladtával javultak: 12 hónapos kezelés esetén a CHR 96,4%, a CCyR 69,5% volt, 84 hónapos kezelés esetén pedig a CHR 98,4%, a CCyR 87,2% volt.

Hét éves nyomonkövetés során az imatinibcsoportban 93 (16,8%) progresszióval kapcsolatos esemény lépett fel: 37 esetben (6,7%) akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió, 31 esetben (5,6%) a nagyfokú cytogenetikai válasz megszűnése, 15 esetben (2,7%) a komplett hematológiai válasz megszűnése vagy a fehérvérsejtszám emelkedése, és 10 esetben (1,8%) a CML-től független halálozás. Ezzel szemben az IFN+Ara-C-csoportban 165 esemény (29,8%) következett be, melyek közül 130 az első vonalbeli IFN+Ara-C-kezelés mellett lépett fel.

A 84. hónapban az akcelerált fázisba vagy a blasztos krízisbe való progressziótól mentes betegek becsült aránya szignifikánsan magasabb volt az imatinib-, mint az INF-csoportban (92,5% vs. 85,1%, p < 0,001). Az akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió éves aránya a kezelés időtartamával párhuzamosan csökkent, és a 4., illetve 5. évben évente kevesebb volt 1%-nál. A becsült progressziómentes túlélési arány a 84. hónapban 81,2% volt az imatinibcsoportban, a kontrollcsoportban pedig 60,6% (p < 0,001). Imatinib mellett a progresszió minden típusának éves aránya szintén csökkent az idő előrehaladtával.

Az imatinibcsoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN+Ara-C-csoportban 85 beteg (15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becsült teljes túlélés az imatinibcsoportban 86,4% (83, 90), az IFN+Ara-C-csoportban 83,3% (80, 87) volt ($p = 0,073$, logrank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN+Ara-C-kezelésről imatinibkezelésre történő átváltás magas aránya. Az imatinibkezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti imatinibadatok, valamint egy, az IFN+Ara-C-t ($n=325$) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a „jobb, mint” hipotézist az imatinib esetén az IFN+Ara-C-kezeléshez viszonyítva ($p < 0,001$) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%) imatinibkezelést és 63 (19,4%) IFN+Ara-C-kezelést kapott beteg halt meg.

Az imatinibkezelésben részesülő betegek esetében a cytogenetikai és molekuláris válasz mértéke egyértelmű hatással volt a hosszú távú kimenetelre. Míg a 12. hónapban komplett cytogenetikai választ (részleges cytogenetikai választ) mutató betegek körülbelül 96%-a (93%-a) a 84. hónapra nem progrediált akcelerált fázisba/blasztos krízisbe, addig a 12. hónapban nagyfokú cytogenetikai válasz nélküli betegeknek csak 81%-a nem progrediált előrehaladott CML-be a 84. hónapra ($p < 0,001$ összesítve, $p = 0,25$ a komplett cytogenetikai választ és részleges cytogenetikai választ mutató csoportok összehasonlítása esetén). Azoknál a betegeknél, akik a 12. hónapban a Bcr-Abl transzkripció legalább 3 logaritmus értékű csökkenését mutatták, a progressziómentesség (akcelerált fázisba/blasztos krízisbe) fennmaradásának valószínűsége a 84. hónapban 99% volt. Hasonló eredményeket kaptak a 18 hónapos iránymutató analízis során.

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg-ról napi 600 mg-ra, majd napi 600 mg-ról napi 800 mg-ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomonkövetés után 11 betegnél (4 héten belül) a cytogenetikai válasz bizonyítottnak megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg-ra, közülük kettőnél újra megjelent a cytogenetikai válasz (1 részleges, 1 komplett, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egyénél alakult ki ismét komplett cytogenetikai válasz. A dózisemelést megelőző betegmintához viszonyítva ($n=551$) bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegnél, akiknek a napi adagját 800 mg-ra emelték. A gyakoribb mellékhatások közé tartoznak a gastrointestinalis vérzések, a conjunctivitis és a transzaminázszint, illetve bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

Krónikus fázis, IFN-hatástalanság

Ötszázharminckét (532) felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegek három nagy csoportra oszlottak: hematológiai hatástalanság (29%), cytogenetikai hatástalanság (35%) vagy IFN-intolerancia (36%). A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN-kezelést $\geq 25 \times 10^6$ /l NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatásossági mutató a vizsgálatban a nagyfokú cytogenetikai válasz volt (komplett + részleges válasz: 0-35% Ph⁺ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%-a elérte a nagyfokú cytogenetikai választ, ami a betegek 53%-ánál (megerősített 43%-ban) volt komplett (3. táblázat). Komplett hematológiai válasz a betegek 95%-a esetében következett be.

Akcelerált fázis

Kétszázharmincöt (235) akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 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 vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%-ánál volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%-a elért jelentős cytogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ánál (megerősítetten 16%-ban) komplett volt. A 600 mg-mal kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés, illetve az általános túlélés jelenlegi becsült középértékei 22,9 és 42,5 hónap volt.

Myeloid blastos krízis

Kétszázhatvan (260) myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba.

Kilencvenöt (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.

Az elsődleges hatásossági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázisú vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt, melyet a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a ért el hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelték 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltéknél (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, illetve 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, illetve előkezelt betegek esetében.

Lymphoid blastos krízis

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

3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatokban

	0110 vizsgálat 37 hónap adata krónikus fázis IFN-hatástalan ság ($n=532$)	0109 vizsgálat 40,5 hónap adata akcelerált fázis ($n=235$)	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blastos krízis ($n=260$)
	a betegek %-a (= 95%-os CI)		
Hematológiai válasz ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3; 77,2)	31% (25,2; 36,8)
Komplett hematológiai válasz (CHR)	95%	42%	8%
Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)	Nincs adat	12%	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	Nincs adat	17%	18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz ²	65% (61,2; 69,5)	28% (22,0; 33,9)	15% (11,2; 20,4)
Komplett (Igazolt ³) [95%-os CI]	53% (43%) [38,6; 47,2]	20% (16%) [11,3; 21,0]	7% (2%) [0,6; 4,4]
Részleges	12%	7%	8%

¹ A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell ≥ 4 hét után):

CHR (complete haematological response): a 0110 vizsgálatban [fvs $< 10 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $< 450 \times 10^9/l$, myelocyt + metamyelocyt $< 5\%$ a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil $< 20\%$, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [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 (no evidence of leukaemia): ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)

RTC (return to chronic phase): $< 15\%$ blast, illetve $< 30\%$ blast+promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil sejt a perifériás vérben, a lépét és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedulláris betegség (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).

² Cytogenetikai válasz kritériumai:

A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges válaszokat együttesen jelenti: komplett (0% Ph+ metafázisok), részleges (1-35%)

³ Komplett cytogenetikai válasz, amit az első csontvelővizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő cytogenetikai értékelés igazol.

Gyermekek és serdülők:

Összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es, illetve Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Nagymértékben 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), illetve 570 mg/m²/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9-nek állnak rendelkezésre a cytogenetikai adatai: 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 gyermeket és serdülőt vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, II. fázisú 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 gyermek-, illetve serdülőkorú 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 felnőtteknél tapasztalt eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségénél 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 volt.

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 kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél 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 mentő („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 betegekénél, 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 időtartamában, a betegségmentes túlélésben vagy a teljes túlélésben, bár a komplett molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknek jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama ($p = 0,01$), mind a betegségmentes túlélés ($p = 0,02$) terén.

Kétszáztizenegy (211) újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő betegből álló populációban végzett négy, nem kontrollos klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az indukciós kemoterápiával együtt adott imatinib (lásd 3. táblázat) 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.

4. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon
Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> a 6-7. és 13-16. napon; VCR 1 mg iv. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² iv. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² iv. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² <i>per os</i> az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. napon; VM26 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-5. napon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg összdózis iv. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² iv. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² <i>per os</i> az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra iv.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² iv.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; VCR 2 mg iv. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² iv. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² iv. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² <i>per os</i> a 26-46. napon

Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² iv. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² iv. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2 × 2 g/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² iv. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² iv. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m ² /nap <i>per os</i>
Konszolidációs terápia	Váltakozó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² iv. (12 óránként) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² iv. az 1. napon; Prednizolon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon
AUS01 vizsgálat	
Indukciós-konszolidációs terápia	Hyper-CVAD protokoll: CP 300 mg/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg iv. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² iv. (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 iv. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 ciklus)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg iv. havonta 13 hónapon keresztül; Prednizolon 200 mg <i>per os</i> , havonta 5 napig 13 hónapon keresztül
Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a 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; iv.: intravénás alkalmazás	

Gyermekek és serdülők

Az I2301-es számú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték 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, napi adagolásával). Az imatinib folyamatos, napi 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 becslült 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 őssejt transzplantáción.

5. táblázat Az I2301-es számú vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás protokoll

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/ttkg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Metotrexát it. (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap
---------------------------------	---

	Hármas it. 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 it. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként 4 dózis, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/ttkg, 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 , im.): 4. nap G-CSF (5 µg/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas it. 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 it. 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/ttkg, 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 , im.): 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 , im.): 4. nap G-CSF (5 µg/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas it. 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 it. 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/ttkg, 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 , im.): 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 it. 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/ttkg, 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, it. = intrathecalis, p.o. = *per os*, im. = 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, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 – < 18 éves) beteget kezeltek imatinibbel, kemoterápiával kombinációban. Úgy tűnik, hogy az ebből a vizsgálatból származó biztonságossági adatok összhangban vannak az imatinib Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknek tapasztalt biztonságossági profiljával.

Relabáló/refrakter Ph+ ALL

Amikor imatinib-monoterápiát alkalmaztak recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegeknek, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53-nál 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 relabáló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap volt, míg 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 vagy idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, amely a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapul. Nem végeztek a klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225-vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatos, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebben a vizsgálatba 7 MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akiket napi 400 mg imatinibbel kezeltek. Három betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a négy PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül háromnál (2 CHR és 1 PHR) jelentkezett hematológiai válasz. 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 válaszádsí arányt olyan betegeknel számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszádsí arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

Tizenhárom publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD-ben szenvedő betegről számoltak be. Huszonegy beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. Tizenegy betegnél mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egynél PHR. Ezen betegek életkora 2-79 év között volt. Egy, a vizsgálatot követően megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közölt, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú utánkövetési adatokat közöl 12, PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (ebből 5 beteg a B2225 vizsgálatból származik). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Ezek közül 6 beteg esetében az utánkövetési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. Tizenegy 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 számított 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel 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 komplett hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225-vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekben szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az imatinibet. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg adagban kapott imatinibet. Harmincöt 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 komplett hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (>1 – >44 hónap közötti tartományban, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el komplett 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban 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, komplett cytogenetikai választ és/vagy komplett molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt, randomizált, nem kontrollos, nemzetközi II. fázisú vizsgálat történt nem-operábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. Száznegyvenhét (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), antigen 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 a 6. táblázat mutatja be.

6. 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%-os CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95%-os CI 106–147), míg a teljes vizsgálati mintában ez az érték 84 hét volt (95%-os 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-as intergroup vizsgálat) az imatinib napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegeknél, akiknek a betegsége alacsonyabb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegnél 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 betegeknél 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, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknél az életkora 18 és 91 év között volt. Olyan betegeket vontak be, akiknek a szövettani diagnózis 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 kiújulásmentes 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 az RFS-t: az imatinib-csoportban a betegek 75%-a a 38. hónapban kiújulásmentes volt, a placebocsoportban észlelt 20 hónappal szemben (az előbbi sorrendnek megfelelően a 95%-os CI-értékek: [30 – nem megbecsülhető]; [14 – nem megbecsülhető]; (relatív hazard = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes RFS 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 hazard = 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 7. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

7. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti 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, III. fázisú 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 ürbe. 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 kiújulásmentes 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 kiújulásmentes túlélést (a teljes relatív hazard [HR] = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (8. 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], $p = 0,0187$) (8. táblázat, 2. ábra).

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

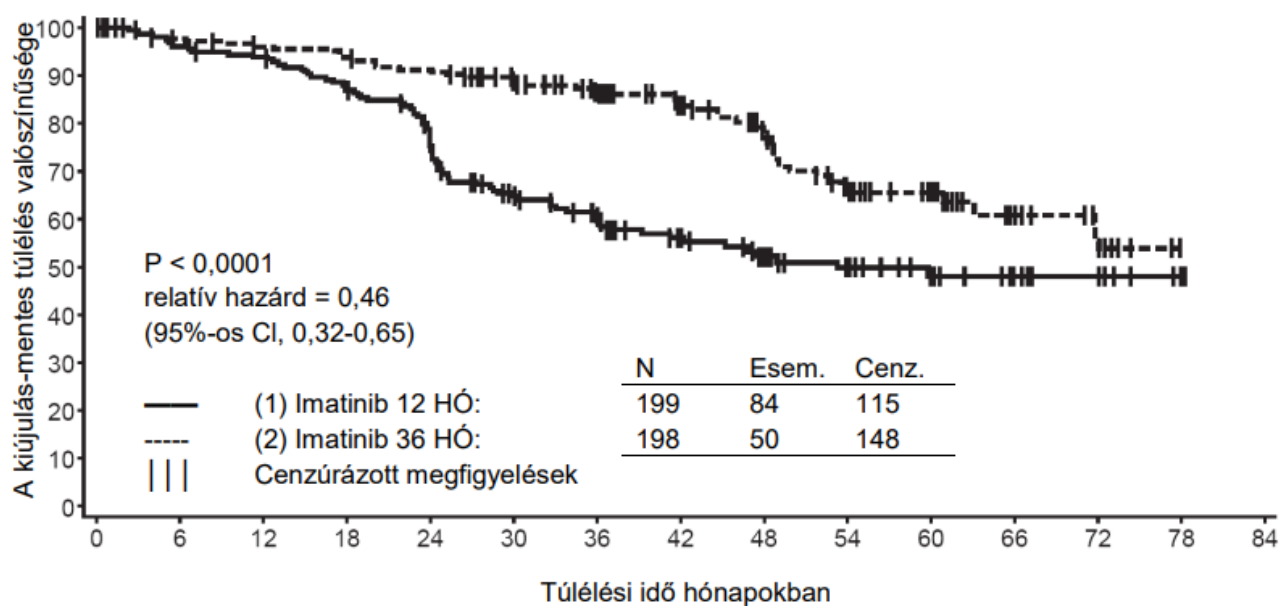
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

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

8. 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)

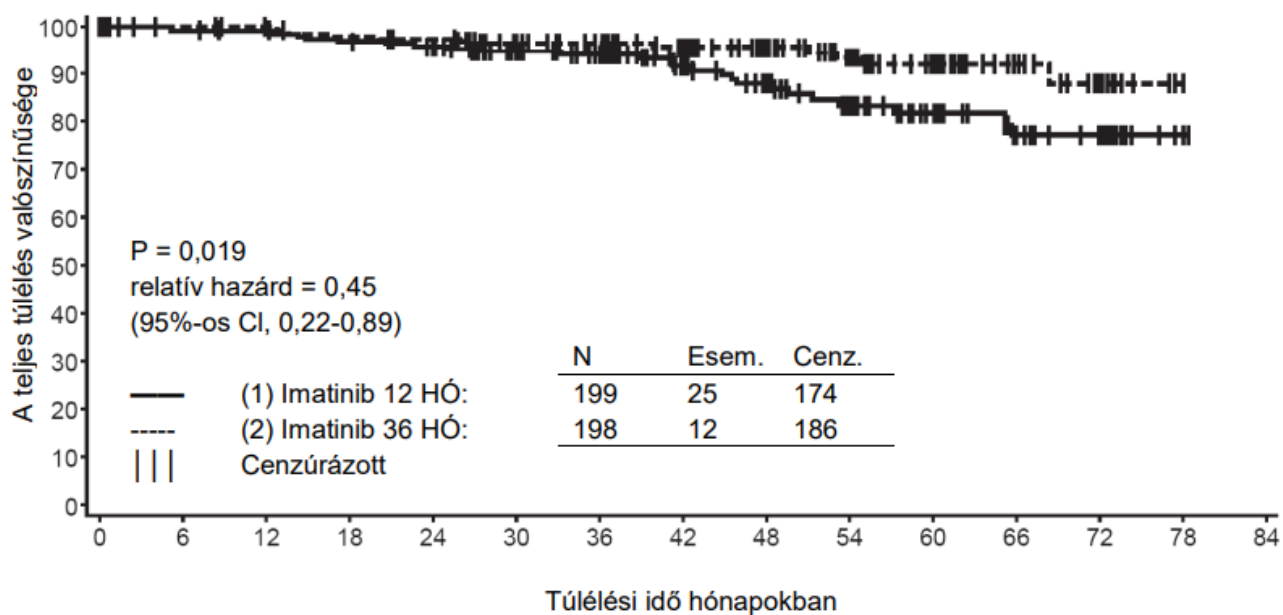
1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan–Meier-féle becslése (ITT populáció)



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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Hét publikációban 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegek többségénél nem voltak a c-kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, II. fázisú 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 relabáló volt, és a betegeket a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9-nél volt tapasztalható terápiás válasz, közülük 1 beteg komplett választ, 8 beteg részleges választ adott. 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 maximális időtartam 24,3 hónap volt). Öt publikált esettanulmányban további 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegeket napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) imatinibbel kezelték. Az 5 reagáló betegből 3 komplett 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban 5, DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora az újszülöttkor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy komplett 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., majd vagy a 7. vagy a 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció elérte a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Nagy zsírtartalmú étel fogyasztása közben bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a $C_{\max}$ 11%-kal csökkent, a $t_{\max}$ 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kis mértékben csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag alkalmazott koncentrációkban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%-os, elsősorban az albuminhoz és az alfa-glikoproteinsavhoz, kisebb mértékben a lipoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolit emberben az *N*-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatásosságot 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 képezik a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kisszámú 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 olyan gátló hatást az imatinib metabolizmusra, 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 sorrendnek megfelelően 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegeknél 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 betegeknél 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), illetve a vizelettel (az adag 13%-a) ürült. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Farmakokinetika a plazmában

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, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5-2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST-ben szenvedő betegeknél

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST-es betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST-es betegeknél három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikás 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 kifejezetek 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 volumenmegoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömeg az imatinib clearance-ét úgy befolyásolhatja, hogy míg egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, addig egy 100 kg testtömegű beteg esetén a clearance 11,8 l/óra értékre nő. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekgyógyászati betegeknél

I. és II. fázisú vizsgálatokban, a gyermekeknek és serdülőknek *per os* adott imatinib– a felnőtt betegeknél tapasztaltakhoz hasonlóan – gyorsan felszívódott. Gyermekeknél és serdülőknél a 260, illetve 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót eredményezte, mint a felnőttek 400 mg-os, illetve 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 gyermekek és serdülők összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelszín 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 gyermekeknek és serdülőknek naponta egyszer adott 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer adott 340 mg/m²-es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) dózis esetén a náluk mért imatinib expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegek esetében. 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 károsodott 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 mértékű májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok enyhe vagy közepesen súlyos fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányoknál, kutyáknál és majmoknál, amit csontvelőeltérés kísért a patkányok és kutyák esetében.

Patkányoknál és kutyáknál a célszerv a máj volt. Mindkét fajnál enyhe vagy közepes mértékű transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, összfehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyáknál súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeútnecrosissal és epeút-hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmoknál vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomnál megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányok esetében, egy 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionális epitheliának hyperplasiáját észlelték szérum-, illetve vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib-kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokkal végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelszínre számított maximális, 800 mg-os humán dózishoz – alkalmazása mellett nem állapítottak meg „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezeknél az állatoknál a kezelés a normálisan szuppresszált maláriás fertőzés rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assayben (Ames teszt), *in vitro* emlőssejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlőssejt assayben (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 hímpatkányoknál a párosodást megelőző 70 napban adott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelszínre 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. Kutyáknál ≥ 30 mg/ttkg orális dózis mellett a spermatogenesis kismértékűtől a közepes fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat a párosodást megelőző 14 naptól a 6. gesztációs napig kezelték, az nem volt hatással sem a párosodásra, sem a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányoknál 60 mg/ttkg dózis mellett szignifikáns mértékű postimplantációs foetalis veszteség következett be, és csökkent az élő foetusok száma. Ezt ≤ 20 mg/ttkg dózisok esetén nem tapasztalták.

Egy, a patkányokkal végzett orális pre-, illetve postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gesztációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adag mellett 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/ttkg 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” (no observed effect level, NOEL) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányoknál az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül a testfelszínre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz felel meg) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietális 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 patkányoknál már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatok során az állatok növekedésére gyakorolt hatást, valamint a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását tapasztalták a gyermekkorban javasolt legmagasabb dózis – 340 mg/m² – mellett mért átlagos expozíció körülbelül 0,3–2-szeresénél. Mortalitást észleltek továbbá a fiatal állatokon (az elválasztás fázisa körül) a gyermekkorban javasolt legnagyobb dózis – 340 mg/m² – melletti expozíció körülbelül 2-szeresénél.

A patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/ttkg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/ttkg/nap, nőstények esetében $\geq$ 30 mg/ttkg/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/ttkg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szeresének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/ttkg/nap volt. Veseadenomát/-carcinomát, húgyhólyag- és húgycsőpapillomát, vékonybél-adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy-adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékveseadenomát, valamint nem mirigyes gyomorpapillomát/-carcinomát 60 mg/ttkg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/ttkg/nap volt.

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

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklinikai 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

Calcium-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 100 mg filmdoboz

60 vagy 120 filmdoboz buboréksomagolásban.

20x1, 60x1, 120x1 vagy 180x1 filmdoboz adagonként perforált buboréksomagolásban.

Imatinib Teva 400 mg filmdoboz

30 vagy 90 filmdoboz buboréksomagolásban.

30x1 vagy 90x1 filmdoboz 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
2031 GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/808/001-020

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. január 08.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 100 mg kemény kapszula
Imatinib Teva 400 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Teva 100 mg kemény kapszula

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

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

Imatinib Teva 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 kapszula 23,0 mm 23,6 mm közötti hosszúságú, 8,53 mm szélességű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Teva terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél 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 felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- relabáló vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

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

Az Imatinib Teva 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 relabáló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknek az imatinib hatékonyságát CML-ben a komplett 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 felnőtteknél 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). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Imatinib Teva 100 mg kemény kapszula

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

Imatinib Teva 400 mg kemény kapszula

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

Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtt betegeknek az Imatinib Teva ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, míg a thrombocytaszám: > $100 \times 10^9/l$.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben $\geq 15\%$, de < 30%, blastsejtek és promyelocyta együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$ (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben $\geq 20\%$, thrombocytaszám < $100 \times 10^9/l$ a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az Imatinib Teva 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 kezelés leállításának hatását, ha az a komplett cytogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Krónikus fázisban lévő betegeknek a dózis 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra, akcelerált fázisban, illetve blasztos krízisben pedig 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2×400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, illetve 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, illetve 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re emelhető (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot), ha nincs súlyos mellékhatás, illetve 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 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 biztonságosan 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.

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

Adagolás Ph+ ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (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 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 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 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-ben szenvedő 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 kezelés leállításának a hatását, ha az a terápiás válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően az imatinib 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 ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózismódosítás 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 az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal, 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 dózisokkal 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 $340 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ -ról $260 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ -ra 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)	$\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ és/vagy $\text{thrombocytaszám} < 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
--------------------------------	--	---

CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermekek- és serdülőkori CML krónikus fázis (340 mg/m ² -os adagban)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg/m²-re csökkentett adaggal kezdje újra.

CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 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 eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.
Gyermek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 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 eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.

DFSP (800 mg-os adagban)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám < $50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét < $1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám ismét < $50 \times 10^9/l$, 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		

Különleges betegcsoportok

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Két 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-ben, DFSP-ben, GIST-ben és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok az 5.1 pontban vannak összefoglalva, de az adagolásra vonatkozóan nem adhatóak ajánlások.

Májkárosodás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő 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 májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Közepesen súlyos	Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN GOT: bármilyen érték
Súlyos	Összbilirubin: > 3–10 ULN GOT: bármilyen érték

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő 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. Felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben a résztvevők több mint 20%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt, nem tapasztaltak jelentős, korhoz köthető farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időseknél.

Az alkalmazás módja

A gastrointestinalis irritáció kockázatának csökkentése érdekében 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. Azoknak a betegnek (pl. gyermekek), akik nem képesek 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.

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

Ha az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol-típusú gombaellenes gyógyszerekkel, egyes makrolidokkal, szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimoizid, takrolimus, szilolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarinszármazékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek Imatinib-kezelése során beszámoltak hypothyreosis 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, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a perifériás véképet 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, felületos ödéma) az imatinibet szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ánál számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek testtömegének 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 időseknél, illetve azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegségeknél 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 szívizomba történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél izolált esetekben fellépő kardiogén sokk/balkamra dysfunctio összefüggésben volt az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval. A beszámolók szerint a kórállapot 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 eosinophilszámmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophilszám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum-troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/ttkg) 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, 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-kezelés abbahagyása.

Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-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 tirozinkináz-inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Teva-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-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).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözközzükkel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptejet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok (TKI-k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve az Imatinib Tevával kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha az Imatinib Tevával kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függesztetni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13-aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest-szint magas és az ADAMTS13aktivitás alacsony, az Imatinib Teva-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

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

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizni kell az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa-glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyosan vesekárosodásban szenvedő 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 tényezőivel rendelkező betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendelni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és serdülők előtt állóknál növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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%, illetve 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* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevételével a C_{max} -, illetve az $AUC_{0-\infty}$ -értékeiben legalább 54%, illetve 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} -, illetve AUC-értékét 2-, illetve 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet szűk terápiás tartományú CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, 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. sztatínok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarinszármazékok, 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 2×400 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%-os 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 tartományú 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 mikromol/l K_i -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 gyógyszerkölcsönhatás 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 javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és még legalább 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az imatinibet szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. Az imatinib nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

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 az anyatejbe. 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 anya a kezelés alatt és az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott, bár tapasztaltak a reprodukív paraméterekre kifejtett hatásokat (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 előfordulhatnak mellékhatások, mint például szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan orvosi kezelést igénylő probléma jelentkezhet, amelyek megtevesztőek lehetnek, illetve megnehezíthetik a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg kapott számos más gyógyszer is okozhatja.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszereszedést a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt felfüggesztették az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, és sikertelen interferon-kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST-vizsgálatban a betegek 4%-ánál 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-es betegeknél, valószínűleg az

alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett 3/4 CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegben, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, illetve tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt gyógyszerfüggő mellékhatás mindkét betegségben az enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint a bőrkiütés volt. 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, illetve az imatinib adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átmeneti hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonságossági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlóak. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek biztonságossági 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 kíséretében. A gyermek- és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszerbiztonságossági megállapításokat.

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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriságuk sorrendjében kerülnek megadásra, elsőként a leggyakoribb mellékhatás szerepel.

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

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
<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>	Tumorfelújulás-szindróma
<i>Nem ismert</i>	Tumorvérzés/tumornecrosis*
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, lázas neutropenia
<i>Nem gyakori</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelődepressio, eosinophilia, lymphadenopathia

<i>Ritka</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
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
<i>Nem gyakori</i>	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
<i>Ritka</i>	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
<i>Nem ismert</i>	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori</i>	Szemhéjödéma, fokozott könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
<i>Nem gyakori</i>	Szemirritáció, szemfájdalom, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retinabevérzés, blepharitis, maculaödéma
<i>Ritka</i>	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
<i>Nem ismert</i>	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Nem gyakori</i>	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
<i>Ritka</i>	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szív megállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
<i>Nem ismert</i>	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
<i>Gyakori</i>	Kipirulás, vérzés
<i>Nem gyakori</i>	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
<i>Nem ismert</i>	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
<i>Nem gyakori</i>	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
<i>Ritka</i>	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
<i>Nem ismert</i>	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
<i>Gyakori</i>	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
<i>Nem gyakori</i>	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
<i>Ritka</i>	Colitis, ileus, gyulladásgos bélbetegség
<i>Nem ismert</i>	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori</i>	A májenzimek szintjének emelkedése
<i>Nem gyakori</i>	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus

<i>Ritka</i>	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
<i>Gyakori</i>	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
<i>Nem gyakori</i>	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, véraláfutásra való fokozott hajlambőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés, panniculitis ¹²
<i>Ritka</i>	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens–Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP), pemphigus*
<i>Nem ismert</i>	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS), pseudoporphyria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Izomspazmus és -görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
<i>Gyakori</i>	Ízületi duzzanat
<i>Nem gyakori</i>	Izom- és ízületi merevség, osteonecrosis*
<i>Ritka</i>	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
<i>Nem ismert</i>	Retardált növekedés gyermekeknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés
<i>Nem ismert</i>	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori</i>	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma
<i>Ritka</i>	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság
<i>Gyakori</i>	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
<i>Nem gyakori</i>	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Nagyon gyakori</i>	Testtömeg-növekedés
<i>Gyakori</i>	Testtömegcsökkenés
<i>Nem gyakori</i>	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfátázszint emelkedése
<i>Ritka</i>	A vér amilázszint emelkedése

* Az ilyen 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 betegeknek 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 betegek esetében.
- 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 musculoskeletális fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzatban és a csontrendszerben jelentkező fájdalmat, 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 kísérőbetegségeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.
- 12 Beleértve az erythema nodosumot.

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).

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 (I. fázisú 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%, illetve 44%-63% a neutropenia, illetve a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkkel (16,7% neutropenia, illetve 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%-ánál, illetve $\geq 1\%$ -ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, illetve thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, illetve 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekeknél 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 betegekkkel végzett vizsgálatban 3., illetve 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, illetve 0,7%-nál jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., illetve 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, illetve 2,7%-ánál, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-nál figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, illetve 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 betegeknél, ami a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) általában kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ánál következett be.

GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ánál figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát-transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ánál a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését. A bilirubinszint-emelkedés 3% alatt volt.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis, illetve májelégtelenség; némelyik halálos kimenetelű volt, közöttük egy olyan eset, ahol a beteg nagy dózisban szedett paracetamolt is.

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 elszigetelt eseteiről számoltak be spontán jelentésekben, illetve a szakirodalomban. 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 voltak:

Felnőttek

1200 mg-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrküítés, 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 kreatin 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 neutrophilszámot, emelkedett transzaminázszinteket 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.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozinkináz inhibitorok, ATC kód: L01EA01

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 őssejtfaktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolóniastimuláló faktor-receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket is képes gátolni.

Farmakodinámiai 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-es 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.

Az imatinib továbbá hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF) tirozinkináz-receptort, a PDGF-R-t, az őssejt faktort (SCF), 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 regulációját által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az imatinib hatásosságát a komplett hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nem végeztek kontrollos vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Három nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollos II. fázisú vizsgálatot folytattak le Philadelphia-kromoszóma pozitív (Ph⁺) előrehaladott, blasztos vagy akcelerált fázisban lévő CML-es betegekkel, valamint egyéb Ph⁺ leukaemiákban, illetve alfa-interferon (IFN)-terápiára rezisztens krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel. Egy nagy, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph⁺ CML-es betegekkel. Ezenfelül két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

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

Újonnan diagnosztizált krónikus fázis

Ez a felnőttek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálat az imatinib monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. Az imatinibcsoportban a betegek naponta 400 mg imatinibot kaptak, az IFN-csoportban 5 millió NE/m²/nap IFN-t és 20 mg/m²/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

Összesen 1106 beteget randomizáltak (553-at mindegyik csoportban). A két csoport a kiindulási értékeket illetően kiegyenlített volt. A átlagéletkor 51 év (18-70 év) volt. A betegek 21,9%-a volt 60 éves vagy e feletti. 59% volt a férfiak és 41% volt a nők aránya; 89,9% kaukázusi, 4,7% feketebőrű rasszbeli volt. Hét évvel az utolsó beteg bevonása után az első vonalbeli kezelés medián időtartama az imatinibcsoportban 82 hónap, az IFN-csoportban 8 hónap volt. A második vonalbeli imatinibkezelés medián időtartama 64 hónap volt. Az első vonalbeli imatinibkezelésben részesülő betegek átlagos napi adagja 406 ± 76 mg volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélési idő. Progresszióknak az alábbi események bármelyikének bekövetkeztét tekintették: akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe való progresszió, halál bekövetkezte, a CHR vagy MCyR megszűnése, vagy, ha megfelelő kezelés mellett sem jött létre CHR, nőtt a fehérvérsejtszám. Fő másodlagos kiértékelési végpontok: a jelentős cytogenetikai válasz, a hematológiai válasz, molekuláris válasz (a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

2. táblázat Az újonnan diagnosztizált CML vizsgálat - a kezelésre adott válasz (84 hónapos adatok)

(A legjobb válaszarányok)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematológiai válasz		
CHR arány n (%) [95%-os CI]	534 (96,6%)* [94,7%; 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%; 60,8%]
Cytogenetikai válasz		
Nagyfokú válasz (MCyR) n (%) [95%-os CI]	490 (88,6%)* [85,7%; 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%; 27,1%]
Komplett CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Részleges CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekuláris válasz**		
Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p < 0,001, Fischer-féle egzakt próba ** a molekuláris válasz százalékarányok a rendelkezésre álló mintákon alapulnak A hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva): Fvs < 10 × 10⁹/l, thrombocytaszám < 450 × 10⁹/l, myelocyt+metamyelocyt < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involutio A cytogenetikai válasz kritériumai: komplett: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1-35%; minor: 36-65%; minimális: 66-95%. A nagyfokú választ (0-35%) a komplett és részleges válasz együttesen jelenti. A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai: a Bcr-Abl transzkripció mennyiségének ≥ 3 logaritmus csökkenése a perifériás vérben (valós idejű, kvantitatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva.		

Az első vonalbeli kezelésre adott komplett hematológiai válasz, nagyfokú cytogenetikai válasz és komplett cytogenetikai válasz arányait Kaplan-Meier-módszerrel számították ki, melynek során a nem reagálókat az utolsó vizsgálat időpontjában kizárták. Az első vonalbeli imatinibkezelésre adott becsült kumulatív válaszarányok ezen módszerrel meghatározott értékei a kezelés időtartamának előrehaladtával javultak: 12 hónapos kezelés esetén a CHR 96,4%, a CCyR 69,5% volt, 84 hónapos kezelés esetén pedig a CHR 98,4%, a CCyR 87,2% volt.

Hét éves nyomonkövetés során az imatinibcsoportban 93 (16,8%) progresszióval kapcsolatos esemény lépett fel: 37 esetben (6,7%) akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió, 31 esetben (5,6%) a nagyfokú cytogenetikai válasz megszűnése, 15 esetben (2,7%) a komplett hematológiai válasz megszűnése vagy a fehérvérsejtszám emelkedése, és 10 esetben (1,8%) a CML-től független halálozás. Ezzel szemben az IFN+Ara-C-csoportban 165 esemény (29,8%) következett be, melyek közül 130 az első vonalbeli IFN+Ara-C-kezelés mellett lépett fel.

A 84. hónapban az akcelerált fázisba vagy a blasztos krízisbe való progressziótól mentes betegek becsült aránya szignifikánsan magasabb volt az imatinib-, mint az INF-csoportban (92,5% vs. 85,1%, p < 0,001). Az akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió éves aránya a kezelés időtartamával párhuzamosan csökkent, és a 4., illetve 5. évben évente kevesebb volt 1%-nál. A becsült progressziómentes túlélési arány a 84. hónapban 81,2% volt az imatinibcsoportban, a kontrollcsoportban pedig 60,6% (p < 0,001). Imatinib mellett a progresszió minden típusának éves aránya szintén csökkent az idő előrehaladtával.

Az imatinibcsoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN+Ara-C-csoportban 85 beteg (15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becsült teljes túlélés az imatinibcsoportban 86,4% (83, 90), az IFN+Ara-C-csoportban 83,3% (80, 87) volt ($p = 0,073$, logrank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN+Ara-C-kezelésről imatinibkezelésre történő átváltás magas aránya. Az imatinibkezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti imatinibadatok, valamint egy, az IFN+Ara-C-t ($n=325$) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a „jobb, mint” hipotézist az imatinib esetén az IFN+Ara-C-kezeléshez viszonyítva ($p < 0,001$) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%) imatinibkezelést és 63 (19,4%) IFN+Ara-C-kezelést kapott beteg halt meg.

Az imatinibkezelésben részesülő betegek esetében a cytogenetikai és molekuláris válasz mértéke egyértelmű hatással volt a hosszú távú kimenetelre. Míg a 12. hónapban komplett cytogenetikai választ (részleges cytogenetikai választ) mutató betegek körülbelül 96%-a (93%-a) a 84. hónapra nem progrediált akcelerált fázisba/blasztos krízisbe, addig a 12. hónapban nagyfokú cytogenetikai válasz nélküli betegeknek csak 81%-a nem progrediált előrehaladott CML-be a 84. hónapra ($p < 0,001$ összesítve, $p = 0,25$ a komplett cytogenetikai választ és részleges cytogenetikai választ mutató csoportok összehasonlítása esetén). Azoknál a betegeknél, akik a 12. hónapban a Bcr-Abl transzkripció legalább 3 logaritmus értékű csökkenését mutatták, a progressziómentesség (akcelerált fázisba/blasztos krízisbe) fennmaradásának valószínűsége a 84. hónapban 99% volt. Hasonló eredményeket kaptak a 18 hónapos iránymutató analízis során.

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg-ról napi 600 mg-ra, majd napi 600 mg-ról napi 800 mg-ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomonkövetés után 11 betegnél (4 héten belül) a cytogenetikai válasz bizonyítottan megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg-ra, közülük kettőnél újra megjelent a cytogenetikai válasz (1 részleges, 1 komplett, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egyénél alakult ki ismét komplett cytogenetikai válasz. A dózisemelést megelőző betegmintához viszonyítva ($n=551$) bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegnél, akiknek a napi adagját 800 mg-ra emelték. A gyakoribb mellékhatások közé tartoznak a gastrointestinalis vérzések, a conjunctivitis és a transzaminázszint, illetve bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

Krónikus fázis, IFN-hatástalanság

Ötszázharminckét (532) felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegek három nagy csoportra oszlottak: hematológiai hatástalanság (29%), cytogenetikai hatástalanság (35%) vagy IFN-intolerancia (36%). A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN-kezelést $\geq 25 \times 10^6$ /l NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatásossági mutató a vizsgálatban a nagyfokú cytogenetikai válasz volt (komplett + részleges válasz: 0-35% Ph⁺ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%-a elérte a nagyfokú cytogenetikai választ, ami a betegek 53%-ánál (megerősített 43%-ban) volt komplett (3. táblázat). Komplett hematológiai válasz a betegek 95%-a esetében következett be.

Akcelerált fázis

Kétszázharmincöt (235) akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 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 vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%-ánál volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%-a elért jelentős cytogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ánál (megerősítetten 16%-ban) komplett volt. A 600 mg-mal kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés, illetve az általános túlélés jelenlegi becsült középértékei 22,9 és 42,5 hónap volt.

Myeloid blastos krízis

Kétszázhatvan (260) myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba.

Kilencvenöt (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.

Az elsődleges hatásossági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázisú vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt, melyet a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a ért el hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelték 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltéknél (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, illetve 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, illetve előkezelt betegek esetében.

Lymphoid blastos krízis

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

3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatokban

	0110 vizsgálat 37 hónap adata krónikus fázis IFN-hatástalan ság ($n=532$)	0109 vizsgálat 40,5 hónap adata akcelerált fázis ($n=235$)	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis ($n=260$)
	a betegek %-a (= 95%-os CI)		
Hematológiai válasz ¹ Komplett hematológiai válasz (CHR) Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL) Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	95% (92,3; 96,3) 95% Nincs adat Nincs adat	71% (65,3; 77,2) 42% 12% 17%	31% (25,2; 36,8) 8% 5% 18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz ² Komplett (Igazolt) [95%-os CI] Részleges	65% (61,2; 69,5) 53% (43%) [38,6; 47,2] 12%	28% (22,0; 33,9) 20% (16%) [11,3; 21,0] 7%	15% (11,2; 20,4) 7% (2%) [0,6; 4,4] 8%

¹ A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell ≥ 4 hét után):

CHR (complete haematological response): a 0110 vizsgálatban [fvs $< 10 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $< 450 \times 10^9/l$, myelocyt + metamyelocyt $< 5\%$ a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil $< 20\%$, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [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 (no evidence of leukaemia): ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)

RTC (return to chronic phase): $< 15\%$ blast, illetve $< 30\%$ blast+promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil sejt a perifériás vérben, a lépét és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedulláris betegség (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).

² Cytogenetikai válasz kritériumai:

A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és a részleges válaszok együttesen: komplett (0% Ph+ metafázisok), részleges: (1-35%)

³ Kompletts cytogenetikai válasz, amit az első csontvelővizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő cytogenetikai értékelés igazol.

Gyermekek és serdülők

Összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es, illetve Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek –és serdülőkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Nagymértékben előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegeket 260 mg/m²/nap (n = 5), 340 mg/m²/nap (n = 9), 440 mg/m²/nap (n = 7), illetve 570 mg/m²/nap (n = 5) dózisú imatinibbel kezelték. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9-nek állnak rendelkezésre a cytogenetikai adatai: 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 gyermeket és serdülőt vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, II. fázisú 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 gyermek-, illetve serdülőkorú 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 felnőtteknél tapasztalt eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségénél 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 volt.

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 kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél 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 mentő („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 betegknél, 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 időtartamában, a betegségmentes túlélésben vagy a teljes túlélésben, bár a komplett 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.

Kétszáztizenegy (211) újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő betegből álló populációval végzett négy, nem kontrollos klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az indukciós kemoterápiával együtt adott imatinib (lásd 3. táblázat) 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.

4. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon
Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> a 6-7. és 13-16. napon; VCR 1 mg iv. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² iv. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² iv. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² <i>per os</i> az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás, az 1-5. napon; VM26 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-5. napon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg összdózis iv. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² iv. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² <i>per os</i> az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra iv.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² iv.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; VCR 2 mg iv. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² iv. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² iv. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² <i>per os</i> a 26-46. napon

Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² iv. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² iv. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2 × 2 g/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² iv. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² iv. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m ² /nap <i>per os</i>
Konszolidációs terápia	Váltakozó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² iv. (12 óránként) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² iv. az 1. napon; Prednizolon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon
AUS01 vizsgálat	
Indukciós-konszolidációs terápia	Hyper-CVAD protokoll: CP 300 mg/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg iv. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² iv. (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 iv. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 ciklus)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg iv. havonta 13 hónapon keresztül; Prednizolon 200 mg <i>per os</i> , havonta 5 napig 13 hónapon keresztül
Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a 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; iv.: intravénás alkalmazás	

Gyermekek és serdülők

Az I2301-es számú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték 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, napi adagolásával). Az imatinib folyamatos, napi 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 becslést 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 haemopoeticus összejt transzplantáción.

5. táblázat Az I2301-es számú vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás protokoll

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/ttkg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Metotrexát it. (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap
---------------------------------	---

	Hármas it. 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 it. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként 4 dózis iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/ttkg, 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 , im.): 4. nap G-CSF (5 µg/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas it. 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 it. 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/ttkg, 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 , im.): 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 , im.): 4. nap G-CSF (5 µg/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas it. 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 it. 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/ttkg, 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 , im.): 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 it. 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/ttkg, 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, it. = intrathecalis, p.o. = *per os*, im. = 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, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 – < 18 éves) beteget kezeltek imatinibbel, kemoterápiával kombinációban. Úgy tűnik, hogy az ebből a vizsgálatból származó biztonságossági adatok összhangban vannak az imatinib Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknek tapasztalt biztonságossági profiljával.

Relabáló/refrakter Ph+ ALL

Amikor imatinib monoterápiát alkalmaztak relabáló/refrakter Ph+ ALL-es betegeknek, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53-nál 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 relabáló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap, míg 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 vagy idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, amely a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapul. Nem végeztek a klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225-vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatos, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebben a vizsgálatban 7 MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akiket napi 400 mg imatinibbel kezeltek. Három betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a négy PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül háromnál (2 CHR és 1 PHR) jelentkezett hematológiai válasz. 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 betegeknek 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.

Tizenhárom publikált esettanulmányban további 24, MDS/MPD-ben szenvedő betegről számoltak be. Huszonegy beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. Tizenegy betegnél mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egyénél PHR. Ezen betegek életkora 2-79 év között volt. Egy, a vizsgálatot követően megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közölt, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú utánpótlási adatokat közöl 12, PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (ebből 5 beteg a B2225-vizsgálatból származik). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Ezek közül 6 beteg esetében az utánpótlási idő jelenleg meghaladja a 4 évet. Tizenegy 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), a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számított 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban 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 komplett hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú 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. Harmincöt 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 komplett hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (>1 – >44 hónap közötti tartományban, a bejelentés időpontjához cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el komplett 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel 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, komplett cytogenetikai választ és/vagy komplett molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt, randomizált, nem kontrollos, nemzetközi II. fázisú vizsgálat történt nem-operábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. Száznegyvenhét (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), antigen 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 a 6. táblázat mutatja be.

6. 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%-os CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95%-os CI 106–147), míg a teljes vizsgálati mintában ez az érték 84 hét volt (95%-os 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-as intergroup vizsgálat) az imatinib napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegeknél, akiknek a betegsége alacsonyabb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegnél 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 betegeknél 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, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknél 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 kiújulásmentes 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 az RFS-t, az imatinib-csoportban a betegek 75%-a 38. hónapban kiújulásmentes volt, a placebocsoportban észlelt 20 hónappal szemben (az előbbi sorrendnek megfelelően a 95%-os CI-értékek: [30 – nem megbecsülhető]; [14 – nem megbecsülhető]; (relatív hazard = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes RFS 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 hazard = 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 7. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

7. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti 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, III. fázisú 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 ürbe. 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 kiújulásmentes 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 kiújulásmentes túlélést (a teljes relatív hazard [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (8. 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], $p = 0,0187$) (8. táblázat, 2. ábra).

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

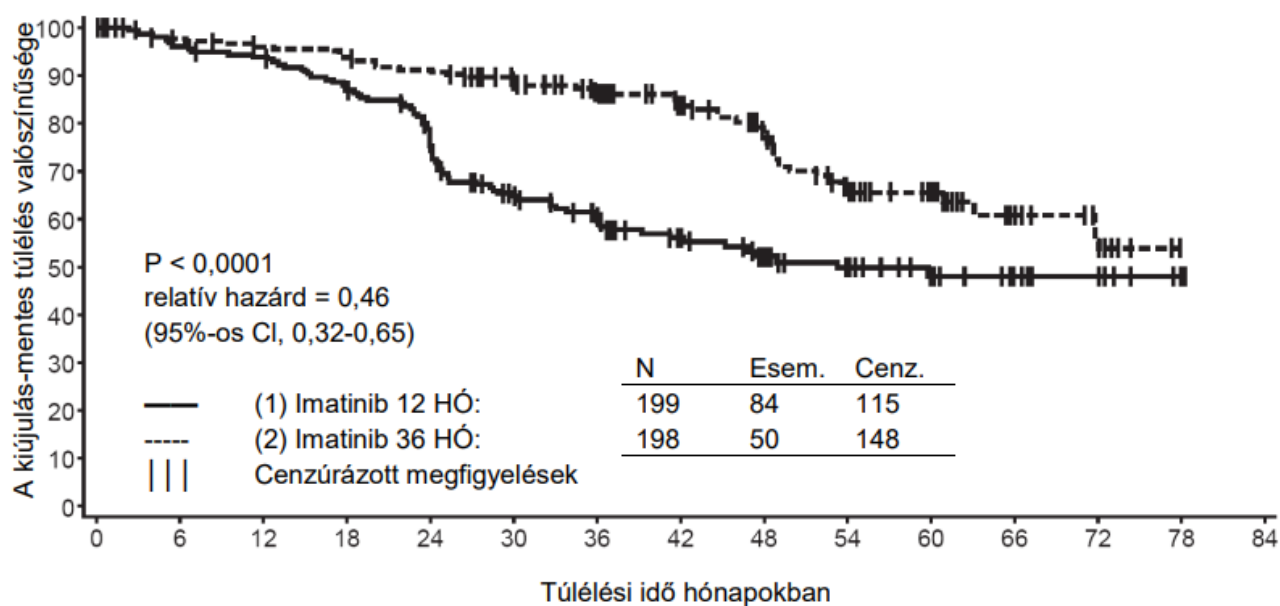
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

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

8. 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)

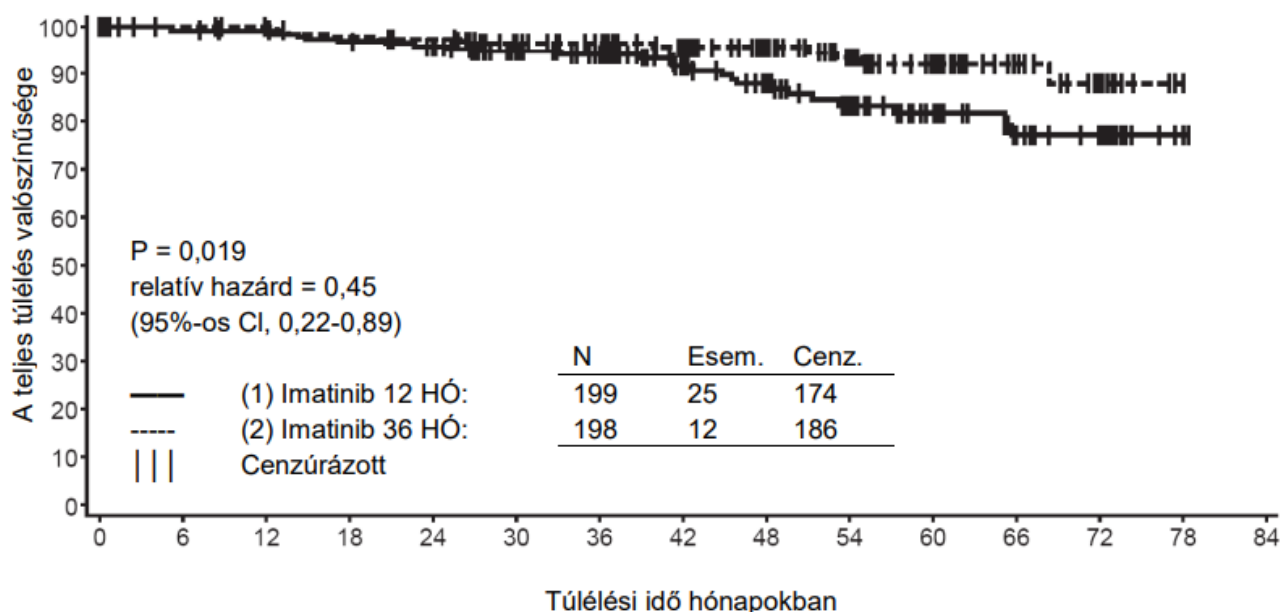
1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan–Meier-féle becslése (ITT populáció)



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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegek többségénél nem voltak a c-kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, II. fázisú 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 műtetet követően lokálisan relabáló volt, és a betegeket a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtetre nem tekintették alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9-nél volt tapasztalható terápiás válasz, közülük 1 beteg komplett választ, 8 beteg részleges választ adott. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műteti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225-vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximális időtartam 24,3 hónap volt). Öt publikált esettanulmányban további 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegeket napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) imatinibbel kezelték. Az 5 reagáló betegből 3 komplett 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 gyermek-, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban 5, DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora az újszülöttkor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy komplett 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., majd vagy a 7. vagy a 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció elérte a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Felszívódás

Az imatinib kapszula formulációjának átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Nagy zsírtartalmú étel fogyasztása közben bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a $C_{\max}$ 11%-kal csökkent, a $t_{\max}$ 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kismértékben csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag alkalmazott koncentrációiban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%-os, elsősorban az albuminhoz és az alfa-glikoproteinsavhoz, kisebb mértékben a lipoproteinhez kötődik.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolit emberben az *N*-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatásosságot 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 képezik a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kismennyiségű 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 olyan gátló hatást az imatinib metabolizmusra, 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 sorrendnek megfelelően 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegeknél 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 betegeknél 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), illetve a vizelettel (az adag 13%-a) ürült. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Farmakokinetika a plazmában

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, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegeknél

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST-es betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST-es betegeknél három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikás 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 kifejezetek 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-ét úgy befolyásolja, hogy míg egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, addig egy 100 kg-os testtömegű beteg esetén a clearance 11,8 l/óra értékre nő. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekeknél

I. és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknek *per os* adott imatinib – a felnőtt betegeknél tapasztaltakhoz hasonlóan – gyorsan felszívódott. Gyermekeknél és serdülőknél a 260, illetve 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót eredményezte, mint a felnőttek 400 mg-os, illetve 600 mg-os adagja. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózisú ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségekben (CML, Ph+ ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekek és serdülők összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelszín 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 gyermekeknek és serdülőknek naponta egyszer adott 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer adott 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.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegek esetében. 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 károsodott 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 mértékű májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok enyhe vagy közepesen súlyos fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányoknál, kutyaiban és majmoknál, amit csontvelőeltérés kísért a patkányoknál és kutyák esetében.

Patkányoknál és kutyáknál a célszerv a máj volt. Mindkét fajnál enyhe vagy közepes mértékű transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, összfehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyáknál súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeútnecrosissal és epeút-hyperplasiával.

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

Egy 39 hetes, majmokkal végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelszínre számított maximális, 800 mg-os humán dózisnak – alkalmazása mellett nem állapítottak meg „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezeknél az állatoknál a kezelés a normálisan szuppresszált maláriás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assayben (Ames teszt), *in vitro* emlősejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlősejt assayben (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 hímpatkányoknál a párosodást megelőző 70 napban adott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelszínre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózisnak, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyáknál ≥ 30 mg/ttkg orális dózis mellett a spermatogenesis kismértékűtől a közepes fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat a párosodást megelőző 14. naptól a 6. gesztációs napig kezelték, az nem volt hatással sem a párosodásra, sem a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányoknál a 60 mg/ttkg dózis mellett szignifikáns mértékű postimplantációs foetalis veszteség következett be, és csökkent az élő foetusok száma. Ezt ≤ 20 mg/ttkg dózisok esetén nem tapasztalták.

Egy, a patkányokkal végzett orális pre-, illetve postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gesztációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adag mellett 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/ttkg 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” (no observed effect level, NOEL) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányoknál az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül a testfelszínre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózisnak felel meg) 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 patkányoknál már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatok során az állatok növekedésére gyakorolt hatást, valamint a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását tapasztalták a gyermekkorban javasolt legmagasabb dózis –

340 mg/m² – mellett mért átlagos expozíció körülbelül 0,3–2-szeresénél. Mortalitást észleltek továbbá a fiatal állatokon (az elválasztás fázisa körül) a gyermekkorban javasolt legnagyobb dózis – 340 mg/m² – melletti expozíció körülbelül 2-szeresénél.

A patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/ttkg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/ttkg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/ttkg/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 mellékpajzsmirigyét, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy-papillomák/-carcinomák kialakulását 30 mg/ttkg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szeresének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/ttkg/nap volt. Vese adenomát/-carcinomát, húgyhólyag- és húgycsőpapillomát, vékonybél-adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy-adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese-adenomát, valamint nem mirigyes gyomorpapillomát/-carcinomát 60 mg/ttkg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/ttkg/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 preklinikai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyét, 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

Krospovidon

Magnézium-sztearát

Kolloid vízmentes 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

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 100 mg kemény kapszula

60 vagy 120 kemény kapszula buboréksomagolásban.

20x1, 60x1, 120x1 vagy 180x1 kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Imatinib Teva 400 mg kemény kapszula

30 vagy 90 kemény kapszula buboréksomagolásban.

30x1 vagy 90x1 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
2031 GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/808/021-040

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. január 08.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://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 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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat 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**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 100 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

20x1 filmtabletta
60 filmtabletta
60x1 filmtabletta
120 filmtabletta
120x1 filmtabletta
180x1 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

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
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Teva 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**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 100 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 400 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30x1 filmtabletta
30x1 filmtabletta
90 filmtabletta
90x1 filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/808/013	30 filmtabletta
EU/1/12/808/014	30 x 1 filmtabletta
EU/1/12/808/015	90 filmtabletta
EU/1/12/808/016	90 x 1 filmtabletta
EU/1/12/808/017	30 filmtabletta
EU/1/12/808/018	30 x 1 filmtabletta
EU/1/12/808/019	90 filmtabletta
EU/1/12/808/020	90 x 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Teva 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**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 400 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 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

20x1 kemény kapszula

60 kemény kapszula

60x1 kemény kapszula

120 kemény kapszula

120x1 kemény kapszula

180x1 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

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
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Teva 100 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**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 100 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 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

30x1 kemény kapszula

90 kemény kapszula

90x1 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(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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
2031 GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/808/033	30 kemény kapszula
EU/1/12/808/034	30 x 1 kemény kapszula
EU/1/12/808/035	90 kemény kapszula
EU/1/12/808/036	90 x 1 kemény kapszula
EU/1/12/808/037	30 kemény kapszula
EU/1/12/808/038	30 x 1 kemény kapszula
EU/1/12/808/039	90 kemény kapszula
EU/1/12/808/040	90 x 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Teva 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**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Teva 400 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Teva 100 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 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Az Imatinib Teva egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Teva felnőtt- és gyermekkorban az alábbi betegségek 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.
- **Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Teva felnőtt betegeknél az alábbi betegségek 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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Gastrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.

- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogy hogyan hat az Imatinib Teva, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva szedése előtt

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

Pontosan kövesse kezelőorvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva-t

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

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

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva 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. Ez azért fontos, mert az Imatinib Teva a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elindítása előtt a kezelőorvos gondosan megvizsgálja a beteget, hogy vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha az Imatinib Teva szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, kimerültséget és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Teva bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú (SPF) naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Teva-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Teva az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és

HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan pedig csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Teva-t szedő gyermek és serdülő növekedése a normálnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is (például a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (például a közösleges orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

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 nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva-t szednek, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

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-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnél az Imatinib Teva-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva segíthet Önnél a betegséggel szembeni küzdelemben.

A gyógyszert azonban mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően kell szednie. Fontos, hogy ezt mindaddig így 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 szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa mondja Önnél. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Teva-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa mondja meg, hogy pontosan hány darab Imatinib Teva tablettát kell bevennie.

- Ha Önt CML miatt kezelik:

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdőadag vagy 400 mg vagy 600 mg:

- **400 mg**, amelyet 4 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni,
- **600 mg**, amelyet 6 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdő dózis 400 mg, amelyet 4 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

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

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

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva-t?

- **Az Imatinib Teva-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva 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 tabletta esetében.
- Keverje meg egy kanállal, amíg a tabletták teljesen feloldódtak.
- Amint a tabletta feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva-t?

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

Ha az előírtnál több Imatinib Teva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha a következő esedékes adag bevételének időpontja már nagyon közel van, 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. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak.

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Hányinger étvágytalansággal, sötét színű vizelettel, vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májproblémákra utaló jelek).
- Bőriütés, 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 (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Hányinger hasmenéssel és hányással, hasi fájdalom vagy láz (bélproblémákra utaló jelek).
- Erős fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, neheztelt beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, 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, szemben belüli vérzés.
- Fájdalom a csontokban vagy az ízületekben (csontelhalás jelei).
- Hólyagok a bőrön vagy a nyálkahártyákon (a pemfigusz nevű, hólyagképződéssel járó bőrbetegség jelei).
- 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 káliummennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).

- Izomgörcsök lázzal, vörösbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (a petefészekkel vagy a méhvel kapcsolatos problémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörök a kis erekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

- A következő tünetegyüttes jelentkezése: súlyos, nagy kiterjedésű bőrkütiés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas szintje, sárgás bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), amit nehézlégzés, mellkasi fájdalom, diszkomfortérzés, kórosan csökkent vizeletürítés és szomjúságérzés stb. kísér (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban volt már hepatitisz B-fertőzése (májfertőzés).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkütiés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testtömegcsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemvéladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejsibbadás.
- 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 gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Köhögés, orrfolyás vagy orrdugulás, nehéznek érzett fej vagy a szem fölötti vagy az orr két oldalán található terület nyomásra jelentkező fájdalma, orrdugulás, tüszögés, torokfájás, fejfájás kíséretében vagy anélkül (felső légúti fertőzés jelei).
- Lüketető fájdalom vagy pulzáló érzés formájában fellépő súlyos fejfájás, rendszerint a fej egyik oldalán, amelyet gyakran hányinger, hányás és fény- vagy hangérzékenység kísér (ezek a

migrén jelei).

- Influenzaszerű tünetek (influenza).
- Fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben, emelkedett testhőmérséklet, ágyéki vagy medencetáji fájdalom, vörös vagy barna színű, illetve zavaros vizelet (ezek a húgyúti fertőzés jelei).
- Az ízületekben fellépő fájdalom és duzzanat (ezek az ízületi fájdalom, orvosi nevén artralgia jelei).
- Folyamatos szomorúság és az érdeklődés elvesztése, ami gátolja Önt a mindennapos tevékenységek elvégzésében (ezek a depresszió jelei).
- Gondterheltség és aggodalom, amelyet fizikális tünetek kísérnek, mint például zakatoló szívverés, izzadás, remegés, szájszárazság (ezek a szorongás jelei).
- Aluszékonyság/álmosság/túlzott mértékű alvás.
- Remegés vagy rázkódó mozdulatok (orvosi nevén tremor).
- Memóriazavar.
- Leküzdhetetlen késztetés a láb mozgatására (nyugtalan láb szindróma).
- Olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (fülzúgás).
- Magas vérnyomás (hipertónia).
- Bőfögés.
- Ajakgyulladás.
- Nyelési nehézség.
- Fokozott izzadás.
- A bőr elszíneződése.
- Törékeny körömök.
- Piros göbök vagy fehér közepű pattanások a hajszálak tövében, amelyek fájdalommal, viszketéssel vagy égő érzéssel járhatnak (ezek a hajtüszőgyulladás, más néven folliculitisz jelei).
- Pikkelyes hámlással vagy lemezes jellegű hámlással járó bőrkütiés (exfoliatív bőrgyulladás).
- Az emlőszövet megnagyobbodása (akár férfiaknál, akár nőknél is előfordulhat).
- Tompa fájdalom és/vagy nehéz érzés a herében vagy a has alsó részén, fájdalom vizeletürítés, közösülés vagy ejakuláció közben, véres vizelet (ezek a hereödéma jelei).
- A himvessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának sikertelensége (merevedési zavar).
- Erős vérzéssel járó vagy rendszertelen menstruáció.
- A nemi izgalom elérésének/fenntartásának nehézsége.
- Csökkent nemi vágy.
- Mellbimbófájdalom.
- Általános rosszullét.
- Vírusfertőzés, például ajakherpesz.
- Vesét érintő betegség miatt kialakuló fájdalom a hát alsó részén.
- Gyakoribb vizeletürítés.
- Megnövekedett étvágy.
- Fájdalom vagy égő érzés gyomortájon és/vagy a mellkason belül (gyomorégés), hányinger, hányás, a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, teltség- és puffadásérzet, fekete széklet (ezek a gyomorfekély jelei).
- Ízületi- és izommerevség.
- Rendellenes laborvizsgálati eredmények.
- Fájdalmas, vörös csomók a bőrön, a bőr fájdalma, a bőr kivörösödése (a bőr alatti zsírszövet gyulladása).

Forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Ritka mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Zavartság.
- A köröm elszíneződése.

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.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyike súlyosan érinti 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-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 úgy látja, hogy korábban már felnyitották.

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?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 100 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: 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 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

Az Imatinib Teva 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

2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

Az Imatinib Teva egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Teva felnőtt- és gyermekkorban az alábbi betegségek 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.
- **Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Teva felnőtt betegeknél az alábbi betegségek 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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Gastrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.

- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogy hogyan hat az Imatinib Teva, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva szedése előtt

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

Pontosan kövesse kezelőorvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva-t

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

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

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva 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. Ez azért fontos, mert az Imatinib Teva a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elindítása előtt a kezelőorvos gondosan megvizsgálja a beteget, hogy vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha az Imatinib Teva szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, kimerültséget és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Teva bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú (SPF) naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Teva-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Teva az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (súlyos folyadékretenció).

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

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és

HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan pedig csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány, Imatinib Teva-t szedő gyermek és serdülő növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (például a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (például a közösleges orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

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 nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva-t szednek, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

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-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnél az Imatinib Teva-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva segíthet Önnél a betegséggel szembeni küzdelemben.

A gyógyszert azonban mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően kell szednie. Fontos, hogy ezt mindaddig így 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 szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa mondja Önnél. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Teva-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa mondja meg, hogy pontosan hány darab Imatinib Teva tablettát kell bevennie.

- Ha Önt CML miatt kezelik:

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdőadag vagy 400 mg vagy 600 mg:

- **400 mg**, amelyet 1 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie,
- **600 mg**, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tabletta vagy 1 és ½ 400 mg-os tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdő dózis 400 mg, amelyet 1 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

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

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdőadag 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tabletta vagy 1 és ½ 400 mg-os tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdőadag 400 mg, amelyet 1 db tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdőadag 100 mg, melyet 1 db 100 mg-os tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 1 db 400 mg-os tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
Az adag napi 800 mg (2 tabletta), amelyet reggel 1 db tabletta és este egy második tabletta formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva-t?

- **Az Imatinib Teva-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva 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 tabletta esetében.
- Keverje meg egy kanállal, amíg a tabletták teljesen feloldódtak.
- Amint a tabletta feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva-t?

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

Ha az előírtnál több Imatinib Teva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha a következő esedékes adag bevételének időpontja már nagyon közel van, 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. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak.

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Hányinger étvágytalansággal, sötét színű vizelettel, vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májproblémákra utaló jelek).
- Bőrkiütés, 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 (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Hányinger hasmenéssel és hányással, hasi fájdalom vagy láz (bélproblémákra utaló jelek).
- Erős fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, 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, szemben belüli vérzés.
- Fájdalom a csontokban vagy az ízületekben (csontelhalás jelei).
- Hólyagok a bőrön vagy a nyálkahártyákon (a pemfigusz nevű, hólyagképződéssel járó bőrbetegség jelei).
- 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 káliummennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).

- Izomgörcsök lázzal, vörösesbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (a petefészekkel vagy a méhvel kapcsolatos problémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmög a kis erekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

- A következő tünetegyüttes jelentkezése: súlyos, nagy kiterjedésű bőrkibővítés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas szintje, sárgás bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), amit nehézlégzés, mellkasi fájdalom, diszkomfortérzés, kórosan csökkent vizeletürítés és szomjúságérzés stb. kísér (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban volt már hepatitisz B-fertőzése (májfertőzés).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkibővítés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testtömegcsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemvélkedés viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejsibbadás.
- 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 gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Köhögés, orrfolyás vagy orrdugulás, nehéznek érzett fej vagy a szem fölötti vagy az orr két oldalán található terület nyomásra jelentkező fájdalma, orrdugulás, tüszőgés, torokfájás, fejfájás kíséretében vagy anélkül (felső légúti fertőzés jelei).
- Lükettető fájdalom vagy pulzáló érzés formájában fellépő súlyos fejfájás, rendszerint a fej egyik oldalán, amelyet gyakran hányinger, hányás és fény- vagy hangérzékenység kísér (ezek a

migrén jelei).

- Influenzaszerű tünetek (influenza).
- Fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben, emelkedett testhőmérséklet, ágyéki vagy medencetáji fájdalom, vörös vagy barna színű, illetve zavaros vizelet (ezek a húgyúti fertőzés jelei).
- Az ízületekben fellépő fájdalom és duzzanat (ezek az ízületi fájdalom, orvosi nevén artralgia jelei).
- Folyamatos szomorúság és az érdeklődés elvesztése, ami gátolja Önt a mindennapos tevékenységek elvégzésében (ezek a depresszió jelei).
- Gondterheltség és aggodalom, amelyet fizikális tünetek kísérnek, mint például zakatoló szívverés, izzadás, remegés, szájszárazság (ezek a szorongás jelei).
- Aluszékonyság/álmosság/túlzott mértékű alvás.
- Remegés vagy rázkódó mozdulatok (orvosi nevén tremor).
- Memóriazavar.
- Leküzdhetetlen késztetés a láb mozgatására (nyugtalan láb szindróma).
- Olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (fülzúgás).
- Magas vérnyomás (hipertónia).
- Bőfögés.
- Ajakgyulladás.
- Nyelési nehézség.
- Fokozott izzadás.
- A bőr elszíneződése.
- Törékeny körömök.
- Piros göbök vagy fehér közepű pattanások a hajszálak tövében, amelyek fájdalommal, viszketéssel vagy égő érzéssel járhatnak (ezek a hajtüszőgyulladás, más néven folliculitisz jelei).
- Pikkelyes hámlással vagy lemezes jellegű hámlással járó bőrkütiés (exfoliatív bőrgyulladás).
- Az emlőszövet megnagyobbodása (akár férfiaknál, akár nőknél is előfordulhat).
- Tompa fájdalom és/vagy nehéz érzés a herében vagy a has alsó részén, fájdalom vizeletürítés, közösülés vagy ejakuláció közben, véres vizelet (ezek a hereödéma jelei).
- A himbessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának sikertelensége (merevedési zavar).
- Erős vérzéssel járó vagy rendszertelen menstruáció.
- A nemi izgalom elérésének/fenntartásának nehézsége.
- Csökkent nemi vágy.
- Mellbimbófájdalom.
- Általános rosszullét.
- Vírusfertőzés, például ajakherpesz.
- Vesét érintő betegség miatt kialakuló fájdalom a hát alsó részén.
- Gyakoribb vizeletürítés.
- Megnövekedett étvágy.
- Fájdalom vagy égő érzés gyomortájon és/vagy a mellkason belül (gyomorégés), hányinger, hányás, a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, teltség- és puffadásérzet, fekete széklet (ezek a gyomorfekély jelei).
- Ízületi- és izommerevség.
- Rendellenes laborvizsgálati eredmények.
- Fájdalmas, vörös csomók a bőrön, a bőr fájdalma, a bőr kivörösödése (a bőr alatti zsírszövet gyulladása).

Forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Ritka mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Zavartság.
- A köröm elszíneződése.

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.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyike súlyosan érinti 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-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 úgy látja, hogy korábban már felnyitották.

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?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 400 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: 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 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva 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 tabletták hosszúsága körülbelül 20 mm, szélességük körülbelül 10 mm.

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

Az Imatinib Teva 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

2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

Az Imatinib Teva egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Teva felnőtt- és gyermekkorban az alábbi betegségek 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.
- **Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Teva felnőtt betegeknél az alábbi betegségek kezelésére is szolgál:

- **Mielodispláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Gastrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.

- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogy hogyan hat az Imatinib Teva, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva szedése előtt

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

Pontosan kövesse kezelőorvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva-t

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

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

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva 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. Ez azért fontos, mert az Imatinib Teva a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elindítása előtt a kezelőorvos gondosan megvizsgálja a beteget, hogy vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha az Imatinib Teva szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, kimerültséget és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Teva bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú (SPF) naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Teva-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Teva az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (súlyos folyadékretenció).

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

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és

HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan pedig csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány, Imatinib Teva-t szedő gyermek és serdülő növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (például a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (például a közösleges orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

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 nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva-t szednek, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

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-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnel az Imatinib Teva-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva segíthet Önnel a betegséggel szembeni küzdelemben.

A gyógyszert azonban mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően kell szednie. Fontos, hogy ezt mindaddig így 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 szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa mondja Önnel. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Teva-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa mondja meg, hogy pontosan hány darab Imatinib Teva kapszulát kell bevennie.

- Ha Önt CML miatt kezelik:

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdőadag vagy 400 mg vagy 600 mg:

- **400 mg**, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie,
- **600 mg**, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdő dózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot 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 kezdőadag 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdőadag 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdőadag 100 mg, melyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
Az adag napi 800 mg (8 kapszula), amelyet reggel 4 db kapszula és este 4 db kapszula formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva-t?

- **Az Imatinib Teva-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva 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 (például gyermek) nem tudja a kapszulát lenyelni.
- Ha nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes vagy fogamzóképes, és megpróbálja felnyitni a kapszulát, tegye azt óvatosan, nehogy a benne lévő por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, vagy belélegezze azt. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Teva-t?

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

Ha az előírtnál több Imatinib Teva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha a következő esedékes adag bevitelének időpontja már nagyon közel van, 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. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak.

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Hányinger étvágytalansággal, sötét színű vizelettel, vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májproblémákra utaló jelek).
- Bőrkíütés, 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 bőrkíütés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Hányinger hasmenéssel és hányással, hasi fájdalom vagy láz (bélproblémákra utaló jelek).
- Erős fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, neheztett beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, 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, szemben belüli vérzés.
- Fájdalom a csontokban vagy az ízületekben (csontelhalás jelei).
- Hólyagok a bőrön vagy a nyálkahártyákon (a pemfigusz nevű, hólyagképződéssel járó bőrbetegség jelei).
- 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 káliummennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vörösesbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).

- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (a petefészkekkel vagy a méhvel kapcsolatos problémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörögök a kis erekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

- A következő tünetegyüttes jelentkezése: súlyos, nagy kiterjedésű bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas szintje, sárgás bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), amit nehézlégzés mellkasi fájdalom diszkomfortérzés, kórosan csökkent vizeletürítés és szomjúságérzés stb. kísér (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban volt már hepatitisz B-fertőzése (májfertőzés).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testtömegcsökkenés 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 bélgáztermelés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- 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 gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Köhögés, orrfolyás vagy orrdugulás, nehéznek érzett fej vagy a szem fölötti vagy az orr két oldalán található terület nyomásra jelentkező fájdalma, orrdugulás, tüsszögés, torokfájás, fejfájás kíséretében vagy anélkül (felső légúti fertőzés jelei).
- Lükettető fájdalom vagy pulzáló érzés formájában fellépő súlyos fejfájás, rendszerint a fej egyik oldalán, amelyet gyakran hányinger, hányás és fény- vagy hangérzékenység kísér (ezek a migrén jelei).
- Influenzaszerű tünetek (influenza).

- Fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben, emelkedett testhőmérséklet, ágyéki vagy medencetáji fájdalom, vörös vagy barna színű, illetve zavaros vizelet (ezek a húgyúti fertőzés jelei).
- Az ízületekben fellépő fájdalom és duzzanat (ezek az ízületi fájdalom, orvosi nevén artralgia jelei).
- Folyamatos szomorúság és az érdeklődés elvesztése, ami gátolja Önt a mindennapos tevékenységek elvégzésében (ezek a depresszió jelei).
- Gondterheltség és aggodalom, amelyet fizikális tünetek kísérnek, mint például zakatoló szívverés, izzadás, remegés, szájszárazság (ezek a szorongás jelei).
- Aluszékonyság/álmoság/túlzott mértékű alvás.
- Remegés vagy rázkódó mozdulatok (orvosi nevén tremor).
- Memóriazavar.
- Leküzdhetetlen késztetés a láb mozgatására (nyugtalan láb szindróma).
- Olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (fülzúgás).
- Magas vérnyomás (hipertónia).
- Bőfögés.
- Ajakgyulladás.
- Nyelési nehézség.
- Fokozott izzadás.
- A bőr elszíneződése.
- Törékeny körömök.
- Piros göbök vagy fehér közepű pattanások a hajszálak tövében, amelyek fájdalommal, viszketéssel vagy égő érzéssel járhatnak (ezek a hajtüszőgyulladás, más néven folliculitisz jelei).
- Pikkelyes hámlással vagy lemezes jellegű hámlással járó bőrkiütés (exfoliatív bőrgyulladás).
- Az emlőszövet megnagyobbodása (akár férfiaknál, akár nőknél is előfordulhat).
- Tompa fájdalom és/vagy nehéz érzés a herében vagy a has alsó részén, fájdalom vizeletürítés, közösülés vagy ejakuláció közben, véres vizelet (ezek a hereödéma jelei).
- A hímvessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának sikertelensége (merevedési zavar).
- Erős vérzéssel járó vagy rendszertelen menstruáció.
- A nemi izgalom elérésének/fenntartásának nehézsége.
- Csökkent nemi vágy.
- Mellbimbófájdalom.
- Általános rosszullét.
- Vírusfertőzés, például ajakherpesz.
- Vesét érintő betegség miatt kialakuló fájdalom a hát alsó részén.
- Gyakoribb vizeletürítés.
- Megnövekedett étvágy.
- Fájdalom vagy égő érzés gyomortáján és/vagy a mellkason belül (gyomorégés), hányinger, hányás, a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, teltség- és puffadásérzet, fekete széklet (ezek a gyomorfekély jelei).
- Ízületi- és izommerevség.
- Rendellenes laborvizsgálati eredmények.
- Fájdalmas, vörös csomók a bőrön, a bőr fájdalma, a bőr kivörösödése (a bőr alatti zsírszövet gyulladása).

Forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Ritka mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Zavartság.
- A köröm elszíneződése.

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.

- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyike súlyosan érinti Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 úgy látja, hogy korábban már felnyitották.

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?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 100 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: mannit, kroszpovidon, magnézium-sztearát és vízmentes kolloid 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 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

Az Imatinib Teva 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
2031 GA Haarlem

Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

Az Imatinib Teva egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Teva felnőtt- és gyermekkorban az alábbi betegségek 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.
- **Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Teva felnőtt betegeknél az alábbi betegségek kezelésére is szolgál:

- **Mielodispláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Teva az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **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 az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Gastrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.

- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Teva ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogy hogyan hat az Imatinib Teva, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Teva szedése előtt

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

Pontosan kövesse kezelőorvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Teva-t

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

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

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Teva 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. Ez azért fontos, mert az Imatinib Teva a hepatitisz B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elindítása előtt a kezelőorvos gondosan megvizsgálja a beteget, hogy vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha az Imatinib Teva szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, kimerültséget és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Teva bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Teva szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú (SPF) naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Teva-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Teva az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Teva-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Teva CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és

HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan pedig csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány, Imatinib Teva-t szedő gyermek és serdülő növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (például a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (például a közösleges orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Teva hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Teva hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Teva hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Teva ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

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 nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Teva-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Teva-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Teva-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Teva-t szednek, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

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-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnél az Imatinib Teva-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Teva segíthet Önnél a betegséggel szembeni küzdelemben.

A gyógyszert azonban mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet által elmondottaknak megfelelően kell szednie. Fontos, hogy ezt mindaddig így 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 szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa mondja Önnél. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy, ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Teva-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa mondja meg, hogy pontosan hány dara Imatinib Teva kapszulát kell bevennie.

- Ha Önt CML miatt kezelik:

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdőadag vagy 400 mg vagy 600 mg:

- **400 mg**, amelyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni,
- **600 mg**, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdő adag 400 mg, amelyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot 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 kezdőadag 600 mg, amelyet 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdőadag 400 mg, amelyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdőadag 100 mg, melyet 1 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 1 db 400 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
Az adag napi 800 mg (2 kapszula), amelyet reggel 1 db kapszula és este egy második kapszula formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Teva-t?

- **Az Imatinib Teva-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Teva 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-t?

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

Ha az előírtnál több Imatinib Teva-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Teva-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha a következő esedékes adag bevételének időpontja már nagyon közel van, 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. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak.

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

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Hányinger étvágytalansággal, sötét színű vizelettel, vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májproblémákra utaló jelek).
- Bőrkiütés, 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 (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Hányinger hasmenéssel és hányással, hasi fájdalom vagy láz (bélproblémákra utaló jelek).
- Erős fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, neheztelt beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, 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, szemen belüli vérzés.
- Fájdalom a csontokban vagy az ízületekben (csontelhalás jelei).
- Hólyagok a bőrön vagy a nyálkahártyákon (a pemfigusz nevű, hólyagképződéssel járó bőrbetegség jelei).
- 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 káliummennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).

- Izomgörcsök lázzal, vörösbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (a petefészekkel vagy a méhhez kapcsolatos problémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmög a kis erekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

- A következő tünetegyüttes jelentkezése: súlyos, nagy kiterjedésű bőrkütiés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas szintje, sárgás bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), amit nehézlégzés, mellkasi fájdalom, diszkomfortérzés, kórosan csökkent vizeletürítés és szomjúságérzés stb. kísér (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban volt már hepatitisz B-fertőzése (májfertőzés).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkütiés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Teva-kezelés alatt, vagy az Imatinib Teva szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

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

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Étvágytalanság, testtömegcsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemvélőkeozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejsibbadás.
- 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 gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Köhögés, orrfolyás vagy orrdugulás, nehéznek érzett fej vagy a szem fölötti vagy az orr két oldalán található terület nyomásra jelentkező fájdalma, orrdugulás, tüszögés, torokfájás, fejfájás kíséretében vagy anélkül (felső légúti fertőzés jelei).
- Lükettő fájdalom vagy pulzáló érzés formájában fellépő súlyos fejfájás, rendszerint a fej egyik oldalán, amelyet gyakran hányinger, hányás és fény- vagy hangérzékenység kísér (ezek a

migrén jelei).

- Influenzaszerű tünetek (influenza).
- Fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben, emelkedett testhőmérséklet, ágyéki vagy medencetáji fájdalom, vörös vagy barna színű, illetve zavaros vizelet (ezek a húgyúti fertőzés jelei).
- Az ízületekben fellépő fájdalom és duzzanat (ezek az ízületi fájdalom, orvosi nevén artralgia jelei).
- Folyamatos szomorúság és az érdeklődés elvesztése, ami gátolja Önt a mindennapos tevékenységek elvégzésében (ezek a depresszió jelei).
- Gondterheltség és aggodalom, amelyet fizikális tünetek kísérnek, mint például zakatoló szívverés, izzadás, remegés, szájszárazság (ezek a szorongás jelei).
- Aluszékonyság/álmosság/túlzott mértékű alvás.
- Remegés vagy rázkódó mozdulatok (orvosi nevén tremor).
- Memóriazavar.
- Leküzdhetetlen késztetés a láb mozgatására (nyugtalan láb szindróma).
- Olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (fülzúgás).
- Magas vérnyomás (hipertónia).
- Bőfögés.
- Ajakgyulladás.
- Nyelési nehézség.
- Fokozott izzadás.
- A bőr elszíneződése.
- Törékeny körömök.
- Piros göbök vagy fehér közepű pattanások a hajszálak tövében, amelyek fájdalommal, viszketéssel vagy égő érzéssel járhatnak (ezek a hajtüszőgyulladás, más néven folliculitisz jelei).
- Pikkelyes hámlással vagy lemezes jellegű hámlással járó bőrkütiés (exfoliatív bőrgyulladás).
- Az emlőszövet megnagyobbodása (akár férfiaknál, akár nőknél is előfordulhat).
- Tompa fájdalom és/vagy nehéz érzés a herében vagy a has alsó részén, fájdalom vizeletürítés, közösülés vagy ejakuláció közben, véres vizelet (ezek a hereödéma jelei).
- A hímvessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának sikertelensége (merevedési zavar).
- Erős vérzéssel járó vagy rendszertelen menstruáció.
- A nemi izgalom elérésének/fenntartásának nehézsége.
- Csökkent nemi vágy.
- Mellbimbófájdalom.
- Általános rosszullét.
- Vírusfertőzés, például ajakherpesz.
- Vesét érintő betegség miatt kialakuló fájdalom a hát alsó részén.
- Gyakoribb vizeletürítés.
- Megnövekedett étvágy.
- Fájdalom vagy égő érzés gyomortájon és/vagy a mellkason belül (gyomorégés), hányinger, hányás, a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, teltség- és puffadásérzet, fekete széklet (ezek a gyomorfekély jelei).
- Ízületi- és izommerevség.
- Rendellenes laborvizsgálati eredmények.
- Fájdalmas, vörös csomók a bőrön, a bőr fájdalma, a bőr kivörösödése (a bőr alatti zsírszövet gyulladása).

Forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Ritka mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Zavartság.
- A köröm elszíneződése.

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.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyike súlyosan érinti 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-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 úgy látja, hogy korábban már felnyitották.

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?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).
- 400 mg imatinibet (mezilát formájában) tartalmaz Imatinib Teva kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: mannit, kroszpovidon, magnézium-sztearát és vízmentes kolloid 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 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Teva 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 400 mg kemény kapszula 30 vagy 90 db kemény kapszulát tartalmazó kiszerelésekben kapható, buboréksomagolásban.

Az Imatinib Teva 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
2031 GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Magyarország

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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