

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės
Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos ar rudai oranžinės, apvalios, plėvele dengtos tabletės, su laužimo vagele vienoje pusėje. Kiekvienoje laužimo vagelės pusėje yra įspaudai "IT" ir "1". Vienos plėvele dengtos tabletės diametras yra apie 9 mm.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos ar rudai oranžinės, pailgos, plėvele dengtos tabletės, su laužimo vagele vienoje pusėje. Kiekvienoje laužimo vagelės pusėje yra įspaudai "IT" ir "4". Vienos plėvele dengtos tabletės ilgis yra apie 20 mm ir plotis apie 10 mm.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib Teva B.V. skiriama gydyti

- vaikus, kuriems naujai diagnozuota *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl) teigiama (Ph+) lėtinė mieloleukemija (LML) ir kuriems kaulų čiulpų transplantacija nėra pirmiausiai pasirenkamas gydymas.
- vaikus, kuriems yra Ph+ LML lėtinė fazė po neefektyvaus gydymo interferonu alfa arba akceleracijos fazė, ar blastinė krizė.
- Suaugusiuosius, kuriems yra Ph+ LML blastinė krizė.
- Suaugusiųjų ir vaikų naujai diagnozuotos *Philadelphia* chromosomai teigiamos ūminės limfoleukemijos (Ph+ ŪLL) gydymui kartu su chemoterapija.
- suaugusiųjų recidyvavusios ar refrakterinės Ph+ŪLL monoterapijai.
- suaugusiųjų mielodisplazinės ar mieloproliferacinės ligos (MDS/MPL), susijusios su trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) genų pakitimais.
- suaugusiųjų progresavusį hipereozinofilijos sindromą (HES) ar (arba) lėtinę eozinofilinę leukemiją (LEL) su FIP1L1-PDGFRα pokyčiu.

Imatinibo poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Imatinib Teva B.V. skiriama:

- suaugusiems, kuriems yra Kit (CD 117) teigiamas nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN), gydyti.
- Adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems po atliktos Kit (CD 117) teigiamo VTSN rezekcijos yra reikšmingai padidėjusi recidyvo rizika, gydymui. Pacientai, kuriems yra maža ar labai maža recidyvo rizika neturėtų gauti adjuvantinio gydymo.
- Suaugusiems, kuriems yra nerezekuotina iškilioji dermatofibrosarkoma (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) ar, kuriems yra pasikartojanti ir (ar) metastazavusi DFSP ir kurių negalima operuoti.

Suaugusiems pacientams ir vaikams imatinibo efektyvumas grindžiamas bendra hematologinio ir citologinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo, kai yra LML, hematologiniu ir citogenetiniu atsako dažniu, kai yra Ph+ ŪLL, MDS/MPL, hematologiniu atsako dažniu, kai yra HES/LEL, objektyvia atsako dalimi suaugusiųjų pacientų, sergančių nerezekuotinu ir (ar) metastazavusiu VTSN ir DFSP, tarpe ir išgyvenamumo be ligos recidyvo trukme, kai preparato skiriama adjuvantiniam VTSN gydymui. Patirtis gydant imatinibu pacientus, sergančius MDS/MPL, susijusia su PDGF geno pakitimais yra labai ribota (žr. 5.1 skyrių). Nėra kontroliuojamų tyrimų, įrodančių klinikinę naudą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, kai yra kuri nors iš šių ligų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirti vaistą gali tik gydytojas, turintis patirties, kaip gydyti pacientus, sergančius piktybiniais hematologiniais navikais ar piktybine sarkoma.

Jeigu skiriama 400 mg ar didesnė dozė (žr. dozių rekomendacijas toliau), rekomenduojama vartoti išleidžiamas 400 mg plėvele dengtas tabletės.

Jeigu skiriama ne 400 mg ar 800 mg dozė (žr. dozių rekomendacijas toliau), rekomenduojama vartoti išleidžiamas 100 mg plėvele dengtas tabletės.

Paskirta dozė geriama valgant ir užgeriant didele stikline vandens, kad būtų sumažinta virškinimo trakto dirginimo rizika. 400 mg ar 600 mg dozė vartoti vieną kartą per parą, tuo tarpu 800 mg paros dozė reikėtų vartoti po 400 mg du kartus per parą, ryte ir vakare.

Pacientams, kurie negali nuryti plėvele dengtos tabletės, ją galima ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių. Reikiamą tablečių skaičių įmesti į atitinkamą skysčio tūrį (maždaug į 50 ml – 100 mg tabletę, į 200 ml – 400 mg tabletę) ir pamašyti šaukštu. Tabletei suirus, suspensiją išgerti nedelsiant.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

Rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė suaugusiems pacientams, kuriems yra blastinė krizė, yra 600 mg per parą. Blastinė krizė diagnozuojama, kai blastų kraujyje ar kaulų čiulpuose $\geq 30\%$ ar yra kitokia negu hepatosplenomegalija ekstramedulinė liga.

Gydymo trukmė. Klinikinių tyrimų metu imatinibas vartotas iki ligos progresavimo. Gydymo nutraukimo poveikis gavus visišką citogenetinį atsaką netirtas.

Dozė galima didinti nuo 600 mg iki didžiausios 800 mg dozės, (po 400 mg 2 kartus per parą), kai yra blastinė krizė ir nėra sunkių nepageidaujamų vaisto reakcijų ar sunkios su leukemija susijusios neutropenijos ar trombocitopenijos šiais atvejais: ligai progresuojant (bet kuriuo metu); po 3 mėnesių gydymo negavus reikiamo hematologinio atsako; po 12 mėnesių gydymo negavus citogenetinio atsako; ar išnykus anksčiau pasiektam hematologiniam ir (ar) citogenetiniam atsakui. Pacientą, kuriam

padidinama dozė, būtina atidžiai stebėti dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų, sukeliama didesnių dozių.

Dozavimas kai yra vaikų LML

Vaikams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m^2). Kai yra lėtinė ir progresavusi LML fazė, vaikams rekomenduojama $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę dalyti į dvi dozes – vieną vartoti rytą, kitą – vakare. Dabartinės dozavimo rekomendacijos vadovaujasi mažu vaikų skaičiumi (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip gydyti jaunesnius negu 2 metų vaikus, patirties nėra.

Jei nepasireiškė sunkaus nepageidaujamo poveikio ir sunkios ne su leukemija susijusios neutropenijos arba trombocitopenijos, dozė vaikams gali būti didinama nuo $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ iki $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ per parą (bendros 800 mg dozės viršyti negalima) sekančiomis sąlygomis: ligos progresavimas (bet kuriuo metu); nepasiektas patenkinamas hematologinis atsakas po mažiausiai 3 gydymo mėnesių; nepasiektas citogenetinis atsakas po 12 gydymo mėnesių; anksčiau pasiektas hematologinio ir/arba citogenetinio atsako praradimas. Didinant dozę, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl padidėjusio nepageidaujamo poveikio pasireiškimo galimybės gydant didesnėmis dozėmis.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų Ph+ ŪLL

Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems pacientams rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė yra 600 mg per parą. Visų fazių metu gydymui turi vadovauti hematologai, turintys šios ligos gydymo patirties.

Gydymo planas. Pagal turimus duomenis, Imatinib Teva B.V. 600 mg per parą dozė buvo efektyvi ir saugi kartu su chemoterapiniais preparatais pradinės, dozės didinimo ir palaikomosios chemoterapijos fazės metu (žr. 5.1 skyrių) suaugusiems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL. Gydymo Imatinib Teva B.V. trukmė gali priklausyti nuo pasirinktos gydymo programos, bet dažniausiai ilgiau vartojant Imatinib Teva B.V. rezultatai buvo geresni.

Suaugusiesiems pacientams, kuriems yra recidyvas ar gydymui atspari Ph+ ŪLL, gydymas vien tik Imatinib Teva B.V. po 600 mg per parą yra saugus, efektyvus ir gali būti skiriamas, kol liga pradės progresuoti.

Dozavimas, kai yra vaikų Ph+ ŪLL

Vaikams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m^2). Kai yra Ph+ ŪLL, vaikams rekomenduojama $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ paros dozė (bendros 600 mg dozės viršyti negalima).

Dozavimas, kai yra MDS/MPL

MDS ar MPL sergantiems suaugusiesiems pacientams rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė yra 400 mg per parą.

Gydymo trukmė. Klinikinio tyrimo, tęsiamas iki šiol, metu gydymas Imatinib Teva B.V. buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu gydymo vidutinė trukmė buvo 47 mėnesiai (24 dienos – 60 mėnesių).

Dozavimas, kai yra HES/LEL

Rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė suaugusiesiems pacientams, sergantiems HES/LEL, yra 100 mg per parą.

Galima didinti dozę nuo 100 mg iki 400 mg , jei nėra nepageidaujamų reakcijų ir jeigu įvertinimas rodo nepakankamą atsaką į gydymą.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui stebimas teigiamas poveikis.

Dozavimas pacientams, kuriems yra VTSN

Rekomenduojama Imatinib Teva B.V dozė suaugusiesiems pacientams, kuriems yra nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs piktybinis VTSN, yra 400 mg per parą.

Dar mažai duomenų apie nuo 400 mg iki 600 mg ar 800 mg padidintos dozės poveikį pacientams, kuriems liga progresavo vartojant mažesnę dozę (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo trukmė. Klinikinių tyrimų metu VTSN sergantys pacientai Imatinib Teva B.V buvo gydomi iki ligos progresavimo. Analizės metu nustatyta, kad vidutinė gydymo trukmė buvo 7 mėnesiai (nuo 7 dienų iki 13 mėnesių). Gydymo nutraukimo poveikis po gauto atsako netirtas.

Rekomenduojama Imatinib Teva B.V dozė adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems atlikta VTSN rezekcija, gydymui yra 400 mg per parą. Optimali gydymo trukmė kol kas nenustatyta. Klinikinių tyrimų duomenimis gydymo trukmė šiai indikacijai truko 36 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas, kai yra DFSP

DFSP sergantiems suaugusiesiems pacientams rekomenduojama imatinibo dozė yra 800 mg per parą.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Jeigu vartojant imatinibą atsiranda sunkių nehematologinių nepageidaujamų reakcijų, gydymą būtina nutraukti tol, kol šie reiškiniai išnyksta. Vėliau, jei reikia, gydymą galima atnaujinti atsižvelgiant į pradinį nepageidaujamų reiškinių sunkumą.

Jei bilirubino koncentracija > 3 kartus yra didesnė už nustatytą viršutinę normos ribą (NVNR) ar kepenų transaminazių koncentracija > 5 kartus didesnė už NVNR, imatinibo nevartoti, kol bilirubino koncentracija sumažėja < 1,5 karto už NVNR ir transaminazių koncentracija < 2,5 karto už NVNR. Gydymą galima tęsti sumažinta imatinibo paros doze. Suaugusiesiems dozę reikia sumažinti nuo 400 mg iki 300 mg arba nuo 600 mg iki 400 mg, arba nuo 800 mg iki 600 mg, o vaikams nuo 340 mg/m² per parą iki 260 mg/m² per parą.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Dozės mažinimo ir gydymo pertraukimo rekomendacijos, išryškėjus sunkiai neutropenijai ar trombocitopenijai, nurodytos lentelėje žemiau.

Dozės korekcija, kai yra neutropenija ir trombocitopenija:

HES/LEL (pradinė dozė – 100 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai).
MDS/ MPL ir VTSN fazė (pradinė dozė – 400 mg) HES/LEL (400 mg dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotina sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 300 mg doze.

Vaikų lėtinė LML fazė (340 mg/ m ² dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gydomą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10⁹/l ir trombocitų < 50 x 10⁹/l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą Imatinib Teva B.V. atnaujinti sumažinta 260 mg/m² doze.
LML blastinė krizė ir Ph+ ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 400 mg. 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 300 mg. 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 300 mg doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė vaikams (pradinė dozė 340 mg/m ²)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 260 mg/m². 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 200 mg/m². 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinib nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 200 mg/m² doze.
DFSP (kai dozė - 800 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gydomą imatinibu atnaujinti 600 mg doze. 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10⁹/l ir (ar) trombocitų < 50 x 10⁹/l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 400 mg doze.
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius		
^a atsiranda mažiausiai po 1 gydymo mėnesio		

Specialios populiacijos

Vaikams. Vartojimo vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML bei jaunesniems kaip 1 metų ir sergantiems Ph+ ŪLL, patirties nėra (žr. 5.1 skyrių). Vartojimo patirtis vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, VTSN ir HES/LEL, labai ribota.

Klinikinių tyrimų metu imatinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, VTSN ir HES/LEL, neištirti. Turimi literatūros duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Kepenų nepakankamumas. Daugiausia imatinibo metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kuriems yra

nedidelis, vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas, skirti mažiausią rekomenduojamą 400 mg paros dozę. Dozę galima mažinti, jeigu netoleruojama (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimų klasifikacija:

Kepenų funkcijos sutrikimas	Kepenų funkcijos tyrimai
Nedidelis	Bendras bilirubinas: = 1,5 VNR AST: > VNR (gali būti normali ar < VNR, jei bendras bilirubinas > VNR)
Vidutinis	Bendras bilirubinas: > 1,5–3,0 VNR AST: bet kokia
Sunkus	Bendras bilirubinas: > 3–10 VNR AST: bet kokia

VNR = viršutinė normos riba institucijoje

AST = aspartataminotransferazė

Inkstų nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ar atliekamos dializės, iš pradžių turi būti skiriama mažiausia rekomenduojama 400 mg paros dozė. Tačiau rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Netoleruojamą dozę galima mažinti. Jei dozė yra neveiksminga – didinti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi žmonės. Senyvų žmonių imatinibo farmakokinetika nebuvo specialiai tirta. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 20 % 65 metų ir vyresnių pacientų, metu reikšmingų, su amžiumi susijusių farmakokinetikos pokyčių nestebėta. Specifinės dozavimo rekomendacijos senyviems žmonėms yra nebūtinės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai imatinibo vartojama kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra vaistų sąveikos galimybė. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibo vartojama kartu su proteazės inhibitoriais, priešgrybeliniais azolo dariniais, tam tikrais makrolidais (žr. 4.5 skyrių), CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platuma (pvz., ciklosporinas, pimozidas, takrolimuzas, sirolimuzas, ergotaminas, diergotaminas, fentanilis, alfetanilis, terfenadinas, borteomibas, docetakselis, chinidinas) ar varfarinu ir kitais kumarino junginiais (žr. 4.5 skyrių).

Imatinibą vartojant kartu su mediciniais produktais, indukuojančiais CYP3A4 (pvz., deksametazonu, fenitoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitaliu ar *Hypericum perforatum*, t.y. jonažole), gali reikšmingai sumažėti imatinibo ekspozicija ir padidėti nesėkmingo gydymo tikimybė. Todėl reikia vengti imatinibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Hipotirodizmas

Pastebėta klinikinių hipotireozės atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydliaukė ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu (žr. 4.5 skyrių). Būtina stebėti tokių pacientų skydliaukės veiklą skatinančio hormono (TSH) koncentraciją.

Toksinis poveikis kepenims

Imatinibas daugiausia metabolizuojamas kepenyse ir tik 13 % jo išsiskiria pro inkstus. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (nedidelis, vidutinis ar sunkus) būtina atidžiai stebėti periferinio kraujo vaizdą ir kepenų fermentų koncentraciją (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Reikia pažymėti, kad pacientams, kuriems diagnozuotas VTSN, gali būti metastazių kepenyse, kurios gali sąlygoti kepenų nepakankamumą.

Vartojant imatinibą, kepenų pažeidimo atvejai, tame tarpe kepenų nepakankamumas ir kepenų nekrozė, yra registruoti. Imatinibą skiriant kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, nustatytas sunkių kepenų reakcijų padažnėjimas. Imatinibą skiriant kartu su kepenų funkciją galinčiais bloginti chemoterapiniais preparatais, reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Skysčių susilaikymas

Maždaug 2,5 % imatinibą vartojusių pacientų, sergančių naujai diagnozuota LML, susilaikė daug skysčių organizme (skystis pleuros ertmėje, edema, plaučių edema, ascitas, paviršinė edema). Todėl privalu pacientus reguliariai sverti. Pacientą, kuriam kūno svoris neįtikėtinai greitai didėja, reikia atidžiai ištirti ir prireikus taikyti atitinkamas pagalbos ir gydymo priemones. Klinikinių tyrimų metu šių reiškinių dažniau buvo senyviems žmonėms ir sergantiems širdies ligomis pacientams. Todėl vaistą atsargiai skirti pacientams, kurių sutrikusi širdies funkcija.

Pacientai, sergantys širdies ligomis

Pacientai su širdies ligomis, širdies nepakankamumo rizikos faktoriais ar sirgę inkstų nepakankamumu turi būti atidžiai stebimi, o bet kuris pacientas su širdies ar inkstų nepakankamumo požymiais arba simptomais turi būti įvertintas ir gydomas.

Hipereozinofiliniu sindromu (HES) sergantiems pacientams su slapta HES ląstelių infiltracija miokarde, registruoti pavieniai kardiogeninio šoko ar kairiojo skilvelio disfunkcijos atvejai, siejami su HES ląstelių degranuliacija po gydymo imatinibu pradžios. Būklė gerėjo gydant sisteminio veikimo steroidiniais hormonais, palaikant kraujotaką ir laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą. Kadangi nedažnai buvo pranešama apie nepageidaujamus poveikius širdžiai, vartojant imatinibą, prieš pradedant gydyti imatinibu pacientus, sergančius HES/LEL, turi būti atidžiai įvertintas gydymo imatinibu naudos ir rizikos santykis.

Sergant mielodisplazinėmis ar mieloproliferacinėmis ligomis su PDGFR genų pakitimais gali būti padidėjęs eozinofilų kiekis. Prieš skiriant imatinibą pacientams, sergantiems HES ar LEL ir pacientams, sergantiems MDS/MDL, kuriems yra padidėjęs eozinofilų kiekis, reikalinga kardiologo konsultacija, taip pat reikia atlikti echokardiogramą ir nustatyti troponino koncentraciją serume. Jei bent vieno šių tyrimų rezultatai neatitinka normos, pirmąsias vieną ar dvi gydymo savaites, stebint kardiologui, kartu su imatinibu profilaktiškai galima skirti sisteminio veikimo steroidų (1-2 mg/kg dozę).

Kraujavimas iš virškinimo trakto

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, pasitaikė ir virškinimo trakto bei vidunavikinių kraujavimų (žr. 4.8 skyrių). Turimi duomenys neatskleidė predisponuojančių veiksnių (pvz., naviko dydžio, naviko lokalizacijos, krešėjimo sutrikimų), dėl kurių padidėtų pacientų, sergančių VTSN, bet kokio kraujavimo rizika. Padidėjęs kraujagyslinis tinklas bei polinkis į kraujavimą iš dalies yra prigimtiniai ir būdingi klinikinei VTSN eigai, todėl visiems pacientams būtina taikyti įprastines priemones ir procedūras kraujavimui stebėti ir gydyti.

Be to, vaistiniame preparate patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie prievarties kraujagyslių išsiplėtimą (*angl.* gastric antral vascular ectasia [GAVE]) – retą kraujavimo iš virškinimo priežastį – pacientams, sergantiems LML, ŪLL ir kitomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). Jei reikia, turi būti apsvarstytas gydymo Imatinib Teva B.V. nutraukimas.

Auglio irimo sindromas

Dėl galimų auglio irimo sindromo (AIS) atvejų, pradedant vartoti imatinibą pirmiausia rekomenduojamas kliniškai reikšmingos dehidracijos lygio atstatymas ir didelio šlapimo rūgšties kiekio gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B reaktyvacija

Hepatitis B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradėdant gydymą Imatinib Teva B.V., reikia iširti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyviai ligą sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas Imatinib Teva B.V., nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Gydant imatinibu, reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą. Kai yra LML, gydymas imatinibu yra susijęs su neutropenija ir trombocitopenija. Tačiau šios citopenijos gali priklausyti nuo gydomos ligos stadijos ir dažniau būna pacientams, kuriems yra LML akceleracijos fazė ar blastinė krizė, negu tiems, kuriems yra lėtinė LML fazė. Gydymas imatinibu gali būti pertrauktas arba gali būti sumažinta vaisto dozė kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Būtina reguliariai tirti Imatinib Teva B.V. vartojančių pacientų kepenų funkciją (transaminazių, bilirubino, šarminės fosfatazės koncentraciją).

Atrodo, kad pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, imatinibo ekspozicija plazmoje yra didesnė nei pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Tikriausiai tai lemia imatinibą surišančio baltymo alfarūgščiojo glikoproteino (AGP) kiekis plazmoje, kuris yra didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, turi būti skiriama mažiausia pradinė dozė. Pacientus, sergančius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, reikia gydyti ypač atsargiai. Dozė gali būti mažinama, jei blogai toleruojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Ilgalaikis gydymas imatinibu gali būti susijęs su kliniškai reikšmingai pablogėjusia inkstų funkcija. Prieš pradėdant gydymą imatinibu, inkstų funkcija turėtų būti įvertinta ir atidžiai stebima gydymo metu, ypač tų pacientų, kuriems yra rizikos veiksnių dėl inkstų funkcijos sutrikimo. Jei nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, turi būti skiriamas reikiamas gydymas laikantis standartinių gydymo rekomendacijų.

Vaikų populiacija

Gauta pranešimų apie mažiems ir vyresniems vaikams, vartojusiems imatinibą, augimo sulėtėjimą. Ilgalaikis poveikis vaikų augimui, ilgai gydant imatinibu, nežinomas. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali **didinti** imatinibo koncentraciją plazmoje:

Medžiagos, kurios slopina citochromo P450 izofermento CYP3A4 aktyvumą (pvz., proteazės inhibitoriai, tokie kaip indinaviras, lopinaviras/ritonaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telapreviras, nelfinaviras, bocepreviras; priešgrybeliniai azolo dariniai, įskaitant ketokonazolą, itrakonazolą, posakonazolą, vorikonazolą; tam tikri makrolidai, tokie kaip eritromicinas, klaritromicinas ir telitromicinas), gali slopinti imatinibo metabolizmą ir padidinti jo koncentraciją. Nustatyta reikšmingai padidėjusi imatinibo ekspozicija (vidutinė imatinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 26 % ir 40 %) sveikiems savanoriams, kurie kartu vartojo vienkartinę ketokonazolio (CYP3A4 inhibitoriaus) dozę. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibo skiriama kartu su CYP3A4 šeimos inhibitoriais.

Veikliosios medžiagos, kurios gali **mažinti** imatinibo koncentraciją plazmoje:

Medžiagos, kurios indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, rifampicinas, fenobarbitalis, fosfenitoinas, primidonas ar *Hypericum perforatum*, t.y. jonažolė), gali reikšmingai sumažinti imatinibo ekspoziciją ir padidinti nesėkmingo gydymo tikimybę. Po iš pradžių skirto gydymo daugkartinėmis rifampicino 600 mg dozėmis, suvartojus vienkartinę 400 mg imatinibo dozę, imatinibo C_{max} ir $AUC(0-\infty)$ sumažėjo atitinkamai 54 % ir 74 % lyginant su atitinkamais duomenimis be rifampicino vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti imatinibo skyrus piktybinėmis gliomomis sergantiems pacientams, vartojusiems fermentus indukuojančius vaistus nuo epilepsijos (FIVNE), pavyzdžiui, karbamazepiną, oksakarbazepiną ir fenitoiną. Lyginant su FIVNE nevartojusiais pacientais, vartojant FIVNE, plotas po imatinibo koncentracijos plazmoje kreive AUC sumažėjo 73 %. Reikia vengti imatinibą vartoti kartu su rifampicinu ar kitais stipriais CYP3A4 induktoriais.

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti imatinibas

Imatinibas padidina simvastatino (CYP3A4 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 2 kartus ir 3,5 karto. Tai rodo, kad imatinibas slopina CYP3A4. Todėl būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibo vartojama kartu su CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platumas (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimu, sirolimu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, terfenadinu, bortezomibu, docetakseliu ir chinidinu). Imatinibas gali padidinti kitų CYP3A4 metabolizuojamų vaistų (pvz., triazolo grupės benzodiazepinų, dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatorių, tam tikrų HMG-KoA reduktazės inhibitorių, t.y. statinų, ir kt.) koncentraciją plazmoje.

Dėl žinomos padidėjusios kraujavimo rizikos, siejamos su imatinibo vartojimu (t.y., hemoragijos), pacientams, kuriuos reikia gydyti antikoagulantais, vietoj kumarino darinių, tokių kaip varfarinas, reikėtų skirti mažos molekulinės masės ar standartinio heparino.

In vitro imatinibas slopina citochromo P450 izofermento CYP2D6 aktyvumą, kai jo koncentracija yra panaši į tą, kuri veikia CYP3A4 aktyvumą. Imatinibas, vartojant jį 400 mg dozėje du kartus per parą, slopina metoprololio metabolizmą CYP2D6 fermentų sistemoje, kai metoprololio C_{max} ir AUC padidėjo maždaug 23 % (90 % PI [1,16-1,30]). Kai imatinibas yra vartojamas kartu su CYP2D6 substratais, dozės koreguoti nereikėtų, tačiau būtina laikytis atsargumo priemonių, kai skiriami siauro terapeutinio lango CYP2D6 substratai, tokie kaip metoprololis. Metoprololiu gydomus pacientus patariama atidžiai stebėti.

In vitro imatinibas slopina paracetamolio O-gliukuroninimą, kai K_i vertė yra 58,5 mikromol/l. Po vartojimo imatinibo 400 mg ir paracetamolio 1000 mg *in vivo* tokio slopinimo nustatyta. Dėl didesnių imatinibo ir paracetamolio dozių vartojimo tyrimų neatlikta.

Todėl reikia atsargiai vartoti dideles imatinibo dozes kartu su paracetamoliu.

Pacientams, gydomiems levotiroksinu po skydliaukės pašalinimo ir kartu skiriant imatinibą, gali sumažėti levotiroksino kiekis plazmoje (žr. 4.4 skyrių), todėl rekomenduojamos atsargumo priemonės. Vis dėlto stebėtos sąveikos mechanizmas iki šiol nežinomas.

Yra klinikinės patirties kartu vartojant imatinibą ir chemoterapiją pacientų, sergančių Ph^+ ŪLL, tarpe (žr. 5.1 skyrių), bet vaisto-vaisto sąveikos tarp imatinibo ir chemoterapijos kontrolės nėra gerai aprašytos. Imatinibo sukiamų nepageidaujamų reiškinių, pvz., hepatotoksiškumo, kaulų čiulpu supresijos arba kitų, gali daugėti ir pranešta, kad kartu vartojant L-asparaginazės, gali padidėti hepatotoksiškumas (žr. 4.8 skyrių). Todėl, kartu su imatinibu vartojant kitų vaistų, reikia specialių atsargumo priemonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti, kad gydymo metu jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie imatinibą vartojusioms moterims pasireiškusius spontaninių abortų atvejus ir įgimtas kūdikių anomalijas. Tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), todėl galimas pavojus vaisiui nežinomas. Imatinibo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Nėščiąją, kuriai skiriama vaisto, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Yra mažai duomenų apie imatinibo išsiskirimą į motinos pieną. Abi žindančių moterų studijos parodė, kad tiek imatinibo, tiek jo aktyvaus metabolito gali išsiskirti į žindyvės pieną. Nustatyta, kad imatinibo ir jo metabolito koncentracijų piene ir kraujo plazmoje santykis, vienai pacientei tenka, atitinkamai, 0,5 ir 0,9; tai rodo, kad į pieną daugiau išsiskiria vaisto metabolito. Atsižvelgiant į suminę imatinibo ir jo metabolito koncentraciją bei didžiausią kūdikio suvartojamą pieno kiekį per parą, tikėtina, kad bendroji ekspozicija galėtų būti nedidelė (~10 % terapinės dozės). Tačiau, kadangi nedidelės imatinibo dozės poveikis kūdikiui nežinomas, imatinibo vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu, žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų, imatinibą skiriant pacientams, taigi vaisto poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo ištirtas. Dėl gydymo imatinibu poveikio vaisingumui, pacientams reikėtų pasitarti su gydytoju.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams reikia nurodyti, kad vartojant imatinibą gali būti nepageidaujamų reiškinių, pvz., galvos svaigimas, neryškus matymas ar mieguistumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus būtina laikytis atsargumo priemonių.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pacientams, sergantiems piktybiniais navikais, gali būti kitų sveikatos būklių, dėl kurių sunkiau nustatyti nepageidaujamų reiškinių priežastis dėl įvairių simptomų, susijusių su esančia liga, jos progresavimu ir dėl kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Klinikinių LML tyrimų metu dėl nepageidaujamų su vaistu susijusių reakcijų vaisto vartojimą teko nutraukti 2,4 % pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota liga, 4 % pacientų, kuriems buvo vėlyvoji lėtinė ligos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu, 4 % – kuriems buvo akceleracijos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu ir 5 % – kuriems buvo blastinė krizė po nesėkmingo gydymo interferonu. VTSN tyrimų metu dėl vaisto sukeltų nepageidaujamų reakcijų vaistą teko nutraukti 4 % pacientų.

Visomis minėtomis ligomis sergantiems pacientams nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus dvi išimtis. Sergant LML, dažniau stebėta mielosupresija, galinti priklausyti nuo esančios ligos. Klinikinio tyrimo duomenimis, iš jame dalyvavusių pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, 7 (5 %) pacientams buvo: CTC 3/4 laipsnio kraujavimas iš virškinimo trakto (3 pacientams), vidunavikinis kraujavimas (3 pacientams) ar abu požymiai (1 pacientui). Virškinimo trakte gali kraujuoti iš naviko (žr. 4.4 skyrių). Retkarčiais kraujavimas iš virškinimo trakto ar naviko gali būti mirtinas. Dažniausi (≥ 10 %) su vaistu susiję nepageidaujami reiškiniai abiem ligomis sergantiems pacientams buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, raumenų mėšlungis ir bėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau retai šios edemos būna sunkios, jas galima koreguoti diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibą kartu su didelėmis chemoterapinių

preparatų dozėmis, stebėtas laikinas toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs transaminazių aktyvumo padidėjimu ir hiperbilirubinemija. Atsižvelgiant į ribotus saugumo duomenis, iki šiol vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis atitinka žinomus saugumo savybių duomenis Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems. Duomenys apie saugumo savybes Ph+ ŪLL sergantiems vaikams yra labai riboti, vis dėlto naujų nerimą keliančių saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Įvairios nepageidaujamos reakcijos, pvz., skystis pleuros ertmėje, ascitas, plaučių edema ar greitai didėjantis kūno svoris su paviršine edema ar be jos, gali būti bendrai vadinamos “skysčių susilaikymu”. Šias reakcijas galima gydyti laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą ir diuretikais, ir kitomis tinkamomis pagalbos priemonėmis. Tačiau kai kurie šių reiškinių gali būti sunkūs ir grėsti gyvybei. Keli pacientai, kuriems buvo blastinė krizė, mirė. Jų ligos istorija buvo sudėtinė: skystis pleuros ertmėje, stazinis širdies nepakankamumas ir inkstų nepakankamumas. Vaikų klinikinių tyrimų metu ypatingų saugumo reiškinių nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dažniau negu pavieniais atvejais, išvardytos žemiau pagal organų sistemas ir dažnį. Nepageidaujamų reiškinių dažnis nurodomas naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas pagal pasireiškimo dažnumą. Dažniausiai pasireiškusieji pateikti pirmiausiai.

1 lentelėje išvardintos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimo dažnumas.

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Infekcijos ir infestacijos	
Nedažnos:	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nosiaryklės uždegimas, pneumonija ¹ , sinusitas, puriojo ląstelių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas, sepsis
Retos:	Grybelinė infekcija
Dažnis nežinomas:	Hepatito B reaktyvacija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Retos:	Auglio irimo sindromas
Dažnis nežinomas:	Naviko kraujosruva/naviko nekrozė*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	Anafilaksinis šokas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos:	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
Dažnos:	Pancitopenija, febrili neutropenija
Nedažnos:	Trombocitopenija, limfocitopenija, kaulų čiulpų slopinimas, eozinofilija, limfodenopatija
Retos:	Hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnos:	Anoreksija
Nedažnos:	Hipokalemija, padidėjęs apetitas, hipofosfatemija, sumažėjęs apetitas, dehidracija, podagra, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
Retos:	Hiperkalemija, hipomagnemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnos:	Nemiga

Nedažnos:	Depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nerimas
Retos:	Sumišimo būklė
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnos:	Galvos skausmas ²
Dažnos:	Galvos svaigimas, parestezija, sutrikęs skonio jutimas, hipostezija
Nedažnos:	Migrena, mieguistumas, sinkopė, periferinė neuropatija, atminties sutrikimai, išialgija, neramių kojų sindromas, tremoras, smegenų kraujosruvos
Retos:	Padidėjęs intrakranijinis spaudimas, traukuliai, regos nervo uždegimas
Dažnis nežinomas:	Smegenų edema*
Akių sutrikimai	
Dažnos:	Akių vokų edema, padidėjęs ašarojimas, junginės kraujosruvos, konjunktyvitas, akių sausmė, neryškus matymas
Nedažnos:	Akių dirginimas, akių skausmas, akiduobės edema, odenos kraujosruvos, tinklainės kraujosruvos, blefaritas, geltonosios dėmės edema
Retos:	Katarakta, glaukoma, regos nervo disko edema
Dažnis nežinomas:	Stiklakūnio kraujosruva*
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažnos:	Svaigulys, užimas ausyse, apkurtimas
Širdies sutrikimai	
Nedažnos:	Stiprus ir greitas širdies plakimas, tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas ³ , plaučių edema
Retos:	Aritmija, prieširdžių virpėjimas, širdies sustojimas, miokardo infarktas, krūtinės angina, skystis perikarde
Dažnis nežinomas:	Perikarditas*, širdies tamponada*
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnos:	Raudonis, hemoragija
Nedažnos:	Hipertenzija, hematoma, subdurinė hematoma, periferinis šalimas, hipotenzija, Reino fenomenas
Dažnis nežinomas:	Trombozė/embolija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnos:	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys
Nedažnos:	Skystis pleuros ertmėje ⁵ , ryklės ir gerklų skausmas, faringitas
Retos:	Pleuritinis skausmas, plaučių fibrozė, plaučių hipertenzija, kraujavimas iš plaučių
Dažnis nežinomas:	Ūminis kvėpavimo nepakankamumas ¹⁰ *, intersticinė plaučių liga*
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnos:	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, dispepsija, pilvo skausmas ⁶
Dažnos:	Dujų susikaupimas žarnyne, pilvo pūtimas, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastritas
Nedažnos:	Stomatitas, burnos išopėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ , raugulys, melena, ezofagitas, ascitas, skrandžio opa, hematemėzė, lūpos uždegimas, disfagija, pankreatitas
Retos:	Kolitas, žarnų nepraeinamumas, uždegiminė žarnų liga
Dažnis nežinomas:	Žarnų nepraeinamumas/žarnų obstrukcija*, virškinimo trakto perforacija*, divertikulitas*, prievarčio kraujagyslių išsiplėtimas (GAVE)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnos:	Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija
Nedažnos:	Hiperbilirubinemija, hepatitas, gelta
Retos:	Kepenų nepakankamumas ⁸ , kepenų nekrozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	

Labai dažnos:	Edema apie akis, dermatitas/egzema/bėrimas
Dažnos:	Niežulys, veido edema, sausa oda, eritema, alopecija, naktinis prakaitavimas, fotosensibilizacijos reakcija
Nedažnos:	Pustulinis bėrimas, sumušimas, padidėjęs prakaitavimas, dilgėlinė, ekchimozė, padidėjęs polinkis į mėlynės, sumažėjęs plaukuotumas, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis dermatitas, nagų lūžinėjimas, folikulitas, petechijos, psoriazė, purpura, odos hiperpigmentacija, pūslinis bėrimas
Retos:	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Sweet sindromas), nagų spalvos pakitimas, angioneurozinė edema, pūslelinis bėrimas, daugiaformė eritema, leukocitoklastinis vaskulitas, Stevens-Johnson sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ÜGEP)
Dažnis nežinomas:	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas*, lichenoidinė keratozė*, plokščioji kerpligė*, toksinė epidermio nekrolizė*, medikamentinis išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnos:	Raumenų spazmas ir mėšlungis, skeleto ir raumenų skausmas, taip pat mialgija, artralgija, kaulų skausmas ⁹
Dažnos:	Šnarių tinimas
Nedažnos:	Šnarių ir raumenų sąstingis
Retos:	Raumenų silpnumas, artritas, rbdomiolizė ar miopatija
Dažnis nežinomas:	Nevaskulinė nekrozė/šlaunikaulio galvutės nekrozė*, vaikų augimo sulėtėjimas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažnos:	Inkstų skausmas, hematurija, ūminis inkstų nepakankamumas, padažnėjęs šlapinimasis
Dažnis nežinomas:	Lėtinis inkstų nepakankamumas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnos:	Ginekomastija, erekcijos sutrikimas, menoragija, menstruacijų ciklo sutrikimas, lytinė disfunkcija, spėnelio skausmas, krūtų padidėjimas, kapšelio edema
Retos:	Geltonkūnio hemoragija ar hemoraginė kiaušidžių cista
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnos	Skysčių susilaikymas ir edema, nuovargis
Dažnos	Silpnumas, karščiavimas, odos vandenė, šaltkrėtis, sąstingis
Nedažnos	Skausmas krūtinėje, bloga savijauta
Tyrimai	
Labai dažnos:	Padidėjęs kūno svoris
Dažnos:	Sumažėjęs kūno svoris
Nedažnos:	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi laktatdehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje
Retos:	Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje

* Šių reakcijų tipai daugiausiai registruoti po imatinibo pateikimo į rinką. Tai nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta spontaniškuose pranešimuose, taip pat sunkūs nepageidaujami reiškiniai, stebėti tebevykstančių tyrimų, išplėstinių gydymo programų, klinikinių farmakologinių tyrimų ir bandomųjų nepatvirtintų indikacijų tyrimų metu. Kadangi šios reakcijos registruotos neaiškaus dydžio populiacijoje, ne visuomet galima patikimai įvertinti jų dažnumą arba nustatyti priežastinį ryšį su imatinibo ekspozicija.

- 1 Pneumonija dažniausiai registruota pacientams, kuriems buvo transformuota LML, ir pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 2 Galvos skausmas dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 3 Vertinant pagal pacientų metus (*angl. patient-years*), kardiologiniai reiškiniai, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, dažniau stebėti pacientams, kuriems buvo transformuota LML, nei

- pacientams, sergantiems lėtine LML.
- 4 Raudonis dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN, o kraujavimas (hematoma, hemoragija) – pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK).
 - 5 Skystis pleuros ertmėje dažniau registruotas pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK), nei pacientams, sergantiems lėtine LML.
 - 6+7 Pilvo skausmas ir kraujavimas iš virškinimo trakto dažniausiai stebėtas pacientams, kuriems buvo VTSN.
 - 8 Registruoti keli mirtini kepenų nepakankamumo ir kepenų nekrozės atvejai.
 - 9 Po imatinibo registracijos, gauta pranešimų apie skeleto ir raumenų skausmo atvejus pacientams, kurie pastebėti gydymo imatinibu metu arba po jo vartojimo nutraukimo.
 - 10 Skeleto ir raumenų skausmas bei susiję reiškiniai dažniau stebėti pacientams, sergantiems LML, nei pacientams, kuriems buvo VTSN.
 - 11 Buvo praneštas apie mirties atvejus pacientams, kuriems yra progresavusi liga, sunkių infekcijų, sunki neutropenija ir kitų sunkių gretutinių ligų.

Pakitę laboratoriniai testai

Hematologija

Visų tyrimų metu LML sergantiems pacientams stebėta citopenija, ypač neutropenija ir trombocitopenija, dažniau vartojant dideles ≥ 750 mg dozes (I fazės tyrimas). Tačiau citopenijos aiškiai priklauso nuo ligos stadijos, III-IV laipsnio neutropenija ($ANS < 1,0 \times 10^9/l$) ir trombocitopenija (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$) buvo 4–6 kartus dažniau nustatyta pacientams, kuriems buvo blastinė krizė ar akceleracijos fazė (neutropenija ir trombocitopenija atitinkamai 59–64 % ir 44–63 %), lyginant su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota lėtine LML fazė (16,7 % neutropenija ir 8,9 % trombocitopenija). Naujai diagnozuotos lėtinės LML fazės metu IV laipsnio neutropenija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) ir trombocitopenija (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$) stebėta atitinkamai 3,6 % ir < 1 % pacientų. Vidurinė neutropenijos ir trombocitopenijos epizodų trukmė paprastai yra atitinkamai 2–3 savaitės ir 3–4 savaitės. Šiuos reiškinius dažniausiai galima kontroliuoti sumažinus imatinibo dozę ar laikinai jį nutraukus, tačiau retai tenka gydymą visiškai nutraukti. Vaikų, sergančių LML, tarpe dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis buvo III-IV laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Paprastai jos pasireiškė per pirmus gydymo mėnesius.

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekutuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, III–IV laipsnio anemija pasitaikė atitinkamai 5,4 % ir 0,7 %. Ji gali būti susijusi su virškinimo trakto ir vidunavikiniu kraujavimu, bent jau kai kuriems pacientams. III–IV laipsnio neutropenija stebėta atitinkamai 7,5 % ir 2,7 % pacientų, o III laipsnio trombocitopenija – 0,7 % pacientų. Nė vienam pacientui nepasireiškė IV laipsnio trombocitopenija. Leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, BKK) ir neutrofilų daugiausia sumažėjo per pirmąsias šešias gydymo savaites, paskui jų kiekis santykinai nekito.

Biochemija

LML sergantiems pacientams stebėta labai padidėjusi transaminazių (< 5 %) ar bilirubino (< 1 %) koncentracija, kuri paprastai sumažėdavo sumažinus dozę ar laikinai nutraukus gydymą (šių epizodų trukmės mediana buvo maždaug viena savaitė). Dėl pakitusių kepenų funkcijos laboratorinių rodiklių gydymą visiškai reikėjo nutraukti mažiau kaip 1 % LML sirgusių pacientų. 6,8 % VTSN sergančių pacientų (tyrimas B2222) buvo stebėtas 3 ar 4 laipsnio ALT (alanino aminotransferazių) koncentracijos padidėjimas ir 4,8 % - 3 ar 4 laipsnio AST (aspartataminotransferazių) padidėjimas. Bilirubino koncentracija didėjo mažiau kaip 3 %.

Pasitaikė citolizinio bei cholestazinio hepatito ir kepenų nepakankamumo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (vienam pacientui – vartojusiam didelę paracetamolio dozę).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės dozės nei rekomenduojama terapinė dozė vartojimo patirties yra nedaug. Pavienių pranešimų metu ir literatūros šaltiniuose registruoti pavieniai imatinibo perdozavimo atvejai. Perdozavusį vaisto pacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė “pagerėjo” arba jie “pasveiko”. Perdozavus skirtingų vaisto dozių, pranešta apie pasireiškusius toliau išvardytus reiškinius.

Suaugusiųjų populiacija

Išgėrus 1200-1600 mg dozę (vartojimo trukmė buvo nuo 1 iki 10 dienų), pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas, bėrimas, eritema, edema, patinimas, nuovargis, raumenų spazmai, trombocitopenija, pancitopenija, pilvo skausmas, galvos skausmas, sumažėjęs apetitas.

Išgėrus 1800-3200 mg dozę (daugiausia po 3200 mg per parą 6 dienas), pasireiškė silpnumas, raumenų skausmas, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi bilirubino koncentracija, virškinimo trakto skausmas.

Išgėrus 6400 mg (vienkartinę dozę): literatūros šaltiniuose pranešta apie vieną tokį atvejį, kai vienam pacientui pasireiškė pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, veido patinimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius kraujyje, padidėjusi transaminazių koncentracija.

Išgėrus 8-10 g (vienkartinę dozę), pranešta apie pasireiškusį vėmimą ir virškinimo trakto skausmą.

Vaikų populiacija

Vienam 3 metų berniukui, kuris išgėrė vienkartinę 400 mg dozę, pasireiškė vėmimas, viduriavimas ir anoreksija, o kitam 3 metų berniukui, kuris išgėrė vienkartinę 980 mg dozę, sumažėjo leukocitų skaičius kraujyje ir pasireiškė viduriavimas.

Pacientą, perdozavusį vaisto, reikia stebėti ir taikyti atitinkamas pagalbinio gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – baltymo tirozino inhibitorius, ATC kodas – L01XE01

Veikimo mechanizmas

Imatinibas yra nedidelė baltymo tirozino kinazės inhibitoriaus molekulė, kuri stipriai slopina Bcr-Abl tirozino kinazės (TK) aktyvumą, taip pat keleto TK receptorių aktyvumą: Kit, c-Kit proto-onkogeną koduojančio kamieninių ląstelių faktoriaus (angl. *stem cell factor* – SCF) receptorių, diskoidino domeno receptorių (DDR1 ir DDR2), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (angl. *colony stimulating factor receptor* – CSF-1R) bei trombocituose esančius augimo faktoriaus receptorių alfa ir beta (angl. *platelet-derived growth factor receptors* – PDGFR-*alpha*, PDGFR-*beta*). Imatinibas taip pat gali slopinti ląstelių procesus, kuriuos skatina šių receptorių kinazių aktyvinimas.

Farmakodinaminis poveikis

Imatinibas yra proteintirozinkinazės inhibitorius, kuris *in vitro*, ląstelės lygmenyje ir *in vivo* stipriai

slopina Bcr-Abl tirozinkinazę. Junginys selektyviai slopina proliferaciją ir indukuoja apoptozę Bcr-Abl teigiamose ląstelių eilėse, taip pat šviežioje leukeminės ląstelės, gautoje iš *Philadelphia* chromosomai teigiamų LML ir ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) sergančių pacientų.

In vivo gyvūnų modelyje su Bcr-Abl teigiamomis naviko ląstelėmis junginiui (monoterapijoje) būdingas antinavikinis aktyvumas.

Imatinibas taip pat yra trombocitų kilmės augimo faktoriaus (*platelet-derived growth factor*, PDGF) tirozinkinazių receptorių, PDGF-R, kamieninių ląstelių faktoriaus (*stem cell factor*, SCF), c-Kit inhibitorius. Jis slopina PDGF ir SCF medijuojamus ląstelių procesus. *In vitro* imatinibas slopina proliferaciją ir indukuoja virškinimo trakto stromos naviko (VTSN) ląstelių, kurios ekspresuoja aktyvintą *kit* mutaciją, apoptozę. MDS/MPL, HES/LEL ir DFSP patogenezėje svarbus PDGF receptorių ar Abl baltymo tirozino kinazės aktyvavimas, kurį gali skatinti junginasis su įvairiais baltymais ar PDGF gamyba. Imatinibas slopina sutrikusio PDGFR ir Abl kinazės aktyvumo sukeltą signalo perdavimą ir ląstelių dauginimąsi.

Klinikiniai lėtinės mieloleukemijos tyrimai

Imatinibo veiksmingumas nustatomas bendra hematologinio ir citogenetinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, įrodančių klinikinę naudą, t.y., nuo ligos priklausomų požymių išnykimą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, neatlikta.

Atlikti trys dideli tarptautiniai, atviri, nekontroliuojami II fazės tyrimai pacientams, kuriems buvo *Philadelphia* chromosomai teigiamos (Ph+) LML blastinė fazė. Be to, vaikai buvo gydomi dviejų I fazės tyrimų ir vieno II fazės tyrimo metu.

38-40 % visuose tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo ≥ 60 metų ir 10-12 % pacientų buvo ≥ 70 metų.

Mieloblastinė krizė. Tyrime dalyvavo 260 pacientų, kuriems buvo mieloblastinė krizė. 95 (37 %) pacientai anksčiau gavo chemoterapiją dėl akceleracijos fazės ar blastinės krizės (“anksčiau gydyti pacientai”) ir 165 (63 %) negydyti (“negydyti pacientai”). Pirmieji 37 pacientai pradėti gydyti 400 mg doze. Paskui protokolai buvo papildyti, kad galima būtų skirti didesnę dozę, taigi kiti 223 pacientai buvo pradėti gydyti 600 mg doze.

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visišku hematologiniu atsaku, bet ne leukemijos požymiais (t.y. blastų klirensas iš kaulų čiulpų ir kraujo, tačiau visiškai neatsistatant periferiniam kraujui, kaip būdinga visiškam atsakui) ar grįžimu į lėtinę LML fazę. Šio tyrimo metu hematologinis atsakas gautas 31 % pacientų (36 % – anksčiau negydytiems ir 22 % – anksčiau gydytiems). Atsako dažnis taip pat buvo didesnis pacientams, gydytiems 600 mg doze (33 %), lyginant su gydytais 400 mg doze (16 %, $p=0,0220$). Nustatyta vidutinė anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų pacientų išgyvenamumo trukmė buvo atitinkamai 7,7 mėn. ir 4,7 mėn.

Limfoblastinė krizė. Nedaug ($n=10$) pacientų buvo įtraukti į I fazės tyrimą. Hematologinio atsako dažnis buvo 70 %, jo trukmė – 2–3 mėnesiai.

2 lentelė LML tyrimų suaugusiųjų tarpe atsakas

	Tyrimas 0102 38 mėnesių duomenys Mieloblastinė krizė ($n=260$)
	% pacientų (PI ₉₅ %)

Hematologinis atsakas ¹	31 % (25,2–36,8)
Visiškas hematologinis atsakas (VHA)	8 %
Išnykusi leukemija (NEL)	5 %
Grįžimas į lėtinę fazę (GLF)	18 %
Didysis citogenetinis atsakas ²	15 % (11,2–20,4)
Visiškas	7 %
(Patvirtintas ³) [95 % PI]	(2 %) [0,6–4,4]
Dalinis	8 %
¹ Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai turi būti patvirtinti po ≥ 4 savaitių): VHA: tyrimuose 0102 [ANS ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l, trombocitų ≥ 100 x 10 ⁹ /l, nėra blastų kraujyje, blastų < 5 % kaulų čiulpuose, nėra ekstramedulinės ligos] NEL Tokie pat kriterijai kaip VHA bet ANS ≥ 1 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 20 x 10 ⁹ /l GLF < 15 % blastų KČ ir PK, < 30% blastų+promielocitų KČ ir PK, < 20% bazofilų PK, nėra kitos ekstramedulinės ligos, išskyrus blužnies ir kepenų KČ = kaulų čiulpai, PK = periferinis kraujas ² Citogenetinio atsako kriterijai: Didijį atsaką sudaro visiškas ir dalinis atsakas: visiškas (0 % Ph+ metafazių), dalinis (1–35 %) ³ Visiškas citogenetinis atsakas patvirtinamas antrą kartą citogenetiškai vertinant kaulų čiulpus praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirminio kaulų čiulpų tyrimo.	

Vaikai ir paaugliai. Iš viso 26 jaunesni kaip 18 metų vaikai, kuriems buvo lėtinė LML fazė (n=11) ar LML blastinė krizė, ar Ph+ ūminė leukemija (n=15), buvo įtraukti į dozės didinimo I fazės tyrimą. Tai buvo intensyviai gydyti vaikai: 46 % – buvo transplantuoti kaulų čiulpai, 73 % – buvo gavę kelių vaistų chemoterapiją. Pacientams buvo skirta imatinibo po 260 mg/m² per parą (n=5), 340 mg/m² per parą (n=9), 440 mg/m² per parą (n=7), 570 mg/m² per parą (n=5). Iš 9 pacientų, kuriems buvo lėtinė LML fazė ir prieinami citogenetiniai rodikliai, 4 (44 %) ir 3 (33 %) buvo gautas atitinkamai visiškas ir dalinis citogenetinis atsakas, MCyR dažnis – 77 %.

II fazės atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas, sergantis naujai diagnozuota ir negydyta lėtinės fazės LML. Pacientai buvo gydomi imatinibo 340 mg/m² doze be pertraukų, nes nebuvo dozės ribojančio nepageidaujamo poveikio. Gydytas imatinibu sukėlė greitą atsaką vaikų, sergančių naujai diagnozuota LML su 78 % VHA, tarpe po 8 gydymo savaitių. Aukštas VHA lygis yra susijęs su išsivysčiusiu 65 % visišku citogenetiniu atsaku (CCyR), kuris lygintinas su duomenimis suaugusiųjų tarpe. Be to, buvo stebimas 16 % dalinis citogenetinis atsakas (PCyR), kai MCyR dažnis – 81 %. Daugumai pacientų, pasiekusių CCyR, tarp 3 ir 10 mėnesių išsivystė CCyR su atsako trukmės mediana, remiantis Kaplan-Meier 5,6 mėnesių išgyvenamumo rodikliu.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti imatinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, sergantiesiems *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl translokacija) teigiama lėtinė mieloleukemija (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Klinikiniai Ph+ ŪLL tyrimai

Pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL: Kontroluojamo (ADE10) tyrimo metu, kuriame imatinibas buvo lygintas su pradine chemoterapija penkiasdešimt penkiems 55 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozė nustatyta pirmą kartą, vartojant vieną imatinibą buvo gautas reikšmingai didesnis pilno hematologinio atsako dažnis lyginant su chemoterapiją gavusiais (96,3 % lyginant su 50 %; p=0,0001). Kai pacientams, kuriems nebuvo gautas atsakas ar gautas silpnas atsakas, buvo paskirtas pagalbinis gydymas imatinibu, pilnas hematologinis atsakas buvo gautas 9 pacientams (81,8 %) iš 11. Šis klinikinis efektas buvo susijęs su didesniu bcr-abl transkriptų sumažėjimu po 2 gydymo savaitių imatinibą vartojusių pacientų grupėje (p=0,02) lyginant su chemoterapiją gavusiais. Po pradinio gydymo visi pacientai gavo imatinibą bei papildomą chemoterapiją (žr. 3 lentelę), po 8 savaitių bcr-abl transkriptų kiekis buvo vienodas abiejose grupėse. Kaip ir tikėtasi planuojant tyrimą, skirtumo tarp

remisijos trukmės, laiko be ligos ir gyvenimo trukmės nebuvo, nors pacientų, kuriems buvo pasiektas pilnas molekulinis atsakas ir išliko minimali liekamoji liga, buvo geresni ir remisijos trukmės ($p=0,01$) ir laiko be ligos ($p=0,02$) rezultatai.

Keturių nekontroliuojamų tyrimų (AAU02, ADE04, AJP01 ir AUS01), kuriuose dalyvavo 211 pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL, rezultatai atitinka aukščiau paminėto tyrimo rezultatus. Skiriant imatinibą kartu su pradine chemoterapija (žr. 3 lentelę) pilno hematologinio atsako dažnis buvo 93 % (147 iš 158 pacientų, kuriuos buvo galima vertinti), o didžiojo citogenetinio atsako dažnis buvo 90 % (19 iš 21 pacientų, kuriuos buvo galima įvertinti). Pilno molekulinio atsako dažnis buvo 48 % (49 iš 102 pacientų, kuriuos buvo galima vertinti). Laikas be ligos (DSF) ir gyvenimo trukmė (OS) pastoviai viršijo 1 metus ir buvo aukštesni kaip anksčiau nustatyti (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) dvejuose tyrimuose (AJP01 ir AUS01).

3 lentelė Chemoterapijos gydymas, taikomas kartu su imatinibu

ADE10 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3, 4, 5 dieną; MTX 12 mg intratekaliai, 1 dieną
Remisijos sukėlimas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 6-7 dieną, 13-16 dieną; VCR 1 mg i.v., 7, 14 dieną; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 valandos), 7, 8, 14, 15 dieną; CP 500 mg/m ² i.v. (1 valanda) 1 dieną; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22-25, 29-32 dienas
Konsoliduojantis gydymas I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 valandos), 1, 15 dieną; gerti 6-MP 25 mg/m ² , 1-20 dieną
Konsoliduojantis gydymas II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas
AAU02 tyrimas	
Pradinis gydymas (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicinas 30 mg/m ² i.v., 1-3 dienas, 15-16 dienas; VCR bendra dozė 2 mg i.v., 1, 8, 15, 22 dieną; CP 750 mg/m ² i.v., 1, 8 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-7, 15-21 dienas; gerti IDA 9 mg/m ² , 1-28 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; Ara-C 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną
Konsoliduojantis gydymas (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 valandos), 1-4 dienas; mitoksantronas 10 mg/m ² i.v. 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1 dieną
ADE04 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną
Pradinis gydymas I	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; VCR 2 mg i.v., 6, 13, 20 dieną; daunorubicinas 45 mg/m ² i.v., 6-7, 13-14 dieną
Pradinis gydymas II	CP 1 g/m ² i.v. (1 valanda), 26, 46 dieną; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 28-31, 35-38, 42-45 dienas; gerti 6-MP 60 mg/m ² , 26-46 dienas

Konsoliduojantis gydymas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; vindezinis 3 mg/m ² i.v., 1 dieną; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną; etopozidas 250 mg/m ² i.v. (1 valanda) 4-5 dienas; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 5 dieną
AJP01 tyrimas	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 valandos), 1 dieną; daunorubicinas 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-3 dienas; vinkristinas 1,3 mg/m ² i.v., 1, 8, 15, 21 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² /per parą
Konsoliduojantis gydymas	Pakaitinis chemoterapijos kursas: aukštos dozės chemoterapija su MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną, ir Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 valandų), 2-3 dieną, 4 kursas
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-5 dienas
AUS01 tyrimas	
Pradinis- konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 1-3 dienas; vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11 dieną; doksorubicinas 50 mg/m ² i.v. (24 valandos), 4 dieną; DEX 40 mg/per parą 1-4 dienas ir 11-14 dienas, keičiamas MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 valandos, 12 valandų), 2-3 dieną (iš viso 8 kursai)
Palaikomasis gydymas	VCR 2 mg i.v. kas mėnesį 13 mėnesių; gerti prednizoloną po 200 mg, 5 dienas per mėnesį 13 mėnesių
Visi gydymo režimai taikomi vartojant steroidų CNS ligų profilaktikai.	
Ara-C: citozino arabinozidas; CP: ciklofosfamidai; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną	

Vaikai ir paaugliai: Į atvirąjį, daugiacentrį, nuoseklių kohortų, neatsitiktinių imčių, III fazės klinikinį tyrimą I2301 buvo įtraukta iš viso 93 vaikai, paaugliai ir jauni suaugę pacientai (nuo 1 iki 22 metų), kurie sirgo Ph+ ŪLL. Šio tyrimo metu pacientams po indukcinio gydymo buvo skiriamas imatinibas (po 340 mg/m² per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinibas buvo skiriamas netolygiai, skirtingose kohortose vaisto buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradedamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinibu (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinibo dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinibu kasdien nuo pat chemoterapijos kursų pradžios, 5-osios kohortos pacientų (n=50) 4 metų trukmės išgyvenamumo be recidyvų (angl. *event-free survival – EFS*) rodiklis pagerėjo, lyginant su istoriniais duomenimis (n=120), kai pastaruoju atveju pacientams buvo skiriama standartinė chemoterapija be imatinibo (atitinkamai 69,6 %, lyginant su 31,6 %). Tikėtinas 4 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodiklis 5-osios kohortos pacientams buvo 83,6 %, lyginant su 44,8 % istoriniais duomenimis. 20 iš 50 (40 %) 5-osios kohortos pacientų buvo atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

4 lentelė Chemoterapijos gydymas, skirtas kartu su imatinibu I2301 tyrimo metu

Konsoliduojančio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 1-5 dienos Ifosfamidai (1,8 g/m ² per parą, IV): 1-5 dienos MESNA (po 360 mg/m ² dozę q3h, 8 dozės per parą, IV): 1-5 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo
---	--

	žemiausios reikšmės IT Metotreksatas (dozė priklausomai nuo amžiaus): TIK 1-ąją dieną Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 8, 15 dienos
Konsoliduojančio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją dieną ARA-C (3 g/m² dozė q12h x 4, IV): 2-ąją ir 3-iąją dienomis G-CSF (5 µg/kg, SC): 4-13 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės
Reindukcinio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m² per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienos DAUN (45 mg/m² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m², IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 1 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m², q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m², IM): 44-ąją dieną
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m² per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienomis DAUN (45 mg/m² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m², IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 2 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m², q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m², IM): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaitžių trukmės ciklai)	MTX (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis

1–4 ciklai	Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1, 29 dienomis VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 8-28 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22 dienomis VP-16 (100 mg/m ² , IV): 29-33 dienos CPM (300 mg/m ² , IV): 29-33 dienos MESNA IV 29-33 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 34-43 dienos
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 5-asis ciklas	Kaukolės švitinimas (tik 5-asis blokas) 12 Gy per 8 frakcijas visiems pacientams, kuriems nustatyta CNS1 ir CNS2 diagnozė 18 Gy per 10 frakcijų pacientams, kuriems nustatyta CNS3 diagnozė VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 11-56 dienos (neskirti 6-MP 6-10-ąją dienomis, kai taikomas kaukolės švitinimas, pradedant nuo pirmosios 5-ojo ciklo dienos. Pradėti skirti 6-MP pirmąją dieną po kaukolės švitinimo pabaigos.) Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 6-12 ciklai	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 1-56 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis

G-CSF = granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, VP-16 = etoposidas, MTX = metotreksatas, IV = į veną, SC = po oda, IT = intratekaliai (į poveratinklinę ertmę), PO = per burną, IM = į raumenis, ARA-C = citarabinas, CPM = ciklofosfamidai, VCR = vinkristinas, DEX = deksametazonas, DAUN = daunorubicinas, 6-MP = 6-merkaptopurinas, E.Coli L-ASP = L-asparaginazė, PEG-ASP = PEG asparaginazė, MESNA = 2-merkaptotetano natrio sulfonatas, iii = arba kol MTX koncentracija bus < 0,1 µM, q6h = kas 6 valandas, Gy = Grėjus.

Atliktas AIT07 tyrimas – daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, II/III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 128 pacientai (nuo 1 iki < 18 metų); pacientams buvo skiriamas gydymas imatinibu kartu su chemoterapija. Šio tyrimo metu gauti saugumo duomenys, atrodo, atitinka imatinibo saugumo savybes skiriant Ph+ ŪLL sergantiems pacientams.

Recidyvavusi ar refrakterinė Ph+ ŪLL: 53 pacientams iš 411, kuriuos buvo galima vertinti dėl atsako, sergantiems recidyvuojančia ar refrakterine Ph+ ŪLL, vartojusiems vien tik imatinibą, hematologinio atsako dažnis buvo 30 % (pilno – 9 %), o didžiojo citogenetinio atsako dažnis buvo 23 %. (Reikia pažymėti, kad 353 pacientai iš 411, dalyvavo išplėstinėje gydymo programoje ir nebuvo renkami pirminiai jų atsako duomenys.) Laiko iki progresavimo mediana bendrojoje 411 pacientų, kuriems buvo recidyvavusi ar refrakterinė Ph+ ŪLL, populiacijoje buvo nuo 2,6 iki 3,1 mėnesių, o 401 paciento, kuriuos buvo galima įvertinti, gyvenimo trukmės mediana buvo nuo 4,9 iki 9 mėnesių. Duomenys buvo panašūs, kai analizė buvo pakartota įtraukiant tik 55 metų amžiaus ar vyresnius pacientus.

Klinikiniai MDS ir MPL tyrimai

Šių ligų gydymo imatinibu patirtis yra labai ribota ir remiasi hematologinio ir citogenetinio atsako dažniais. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, rodančių klinikinį pranašumą arba padidėjusį išgyvenamumą, neatlikta. Viename atviraime, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriama imatinibo efektyvumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymų tirozinkinazėmis, grupėms. Tyrime dalyvavo 7 pacientai, sergantys MDS/MPL, kurie buvo gydomi imatinibo 400 mg per parą doze. Trys pacientai pasiekė

visišką hematologinį atsaką (VHA) ir vienas – dalinį hematologinį atsaką (DHA). Pradinio tyrimo metu trims iš keturių pacientų su nustatytais PDGFR genų pakitimais pasireiškė hematologinis atsakas (2 VHA ir 1 DHA). Šių pacientų amžius svyravo nuo 20 iki 72 metų.

Duomenų stebėjimo registro (L2401 tyrimo) pildymo metu buvo renkami ilgalaikio imatinibo saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, kuriems nustatyta mieloproliferacinių navikų ir PDGFR- β geno pakitimų bei kuriems buvo skiriamas gydymas imatinibu. Į šį registrą buvo įtraukti 23 pacientai, ir jiems skirtos imatinibo paros dozės mediana buvo 264 mg (svyravo nuo 100 mg iki 400 mg), o gydymo trukmės mediana buvo 7,2 metų (svyravo nuo 0,1 metų iki 12,7 metų). Kadangi tai buvo duomenų stebėjimo pobūdžio registras, hematologinio, citogenetinio ir molekulinio vertinimo duomenys buvo žinomi, atitinkamai, 22, 9 ir 17 iš 23 įtrauktų pacientų. Atsargiai tariant, kad tiems pacientams, kurių duomenų neturima, gydymo atsako nebuvo gauta, atitinkamai, VHA buvo pasiektas 20 iš 23 (87 %) pacientų, CCyR atsakas pasiektas 9 iš 23 (39,1 %) pacientų, o molekulinis atsakas – 11 iš 23 (47,8 %) pacientų. Kai atsako dažnis buvo apskaičiuotas tiems pacientams, kuriems buvo žinomas bent vienas pagrįstas įvertinimas, VHA, CCyR ir molekulinio atsakų dažniai, atitinkamai, buvo 20 iš 22 (90,9 %), 9 iš 9 (100 %) ir 11 iš 17 (64,7 %).

Be to, kiti 24 pacientai, sergantys MDS/MPL, buvo aprašyti 13 straipsnių. 21 pacientas buvo gydomas imatinibo 400 mg doze, kiti 3 pacientai gavo mažesnes dozes. Vienuolikai pacientų buvo nustatyti PDGF genų pakitimai, 9 iš jų pasiekė VHA ir 1 DHA. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 79 metų. Remiantis atnaujinta informacija apie 6 iš 11 pacientų nesename straipsnyje, paaiškėjo, jog jiems visiems citogenetinė remisija išliko (trukmė 32-38 mėnesiai). Tame pačiame straipsnyje aprašomi 12 pacientų, sergančių MDS/MPL su PDGFR genų pakitimais (5 pacientai iš B2225 tyrimo) ilgalaikio stebėjimo duomenys. Šie pacientai gavo imatinibo vidutiniškai 47 mėnesius (ribos 24 dienos – 60 mėnesių). 6 iš šių pacientų dabar stebimi ilgiau kaip 4 metus. Vienuolika pacientų pasiekė greitą VHA; dešimčiai visiškai išnyko citogenetiniai pokyčiai ir patikrinus RT-PGR, sumažėjo arba išnyko susijungusių transkriptų. Hematologinis ir citogenetinis atsakai buvo atitinkamai pastovūs vidutiniškai 49 mėnesius (ribos 19-60) ir 47 mėnesius (ribos 16-59). Patvirtinus diagnozę, bendras išgyvenamumas yra 65 mėnesiai (ribos 25-234). Imatinibo paskyrimas pacientams be genetinių translokacijų bendrai pagerėjimo nesukėlė.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su MDS ir MPL sergančiais vaikais neatlikta. 4 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, sirgę su PDGFR genų pakitimais susijusiomis MDS/MPL. Šių pacientų amžius svyravo nuo 3 mėnesių iki 4 metų, jiems buvo skiriama 50 mg per parą imatinibo dozė arba nuo 92,5 mg/m² iki 340 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškasis hematologinis atsakas, citogenetinis atsakas ir (arba) klinikinis atsakas.

Klinikiniai HES/LEL tyrimai

Viename atviraime, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas Imatinibo efektyvumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymų tirozinkinazėmis, grupėms. Šio tyrimo metu 14 pacientų, sergantys HES/LEL, buvo gydomi imatinibo 100 mg – 1 000 mg dozėmis per parą. Kiti 162 pacientai, sergantys HES/LEL, aprašyti 35 atvejų pranešimuose ir atvejų serijose gavo 75 mg – 800 mg imatinibo per parą. 117 iš bendros 176 pacientų populiacijos buvo nustatyti citogenetiniai pokyčiai. 61 iš 117 šių pacientų nustatyta FIP1L1-PDGFR α lydimą kinazę. Be to, keturiems HES sergantiems pacientams buvo nustatyta teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą kinazę kituose 3 aprašytuose atvejuose. Visi 65 pacientai su teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą kinaze pasiekė pastovų VHA mėnesiams (nuo 1+ iki 44+ mėnesių, tikrinta pranešimo metu). Kaip pranešama naujame straipsnyje, 21 iš šių 65 pacientų taip pat pasiekė pilną molekulinę remisiją vidutiniškai stebint 28 mėnesius (13-67 mėnesius). Šių pacientų amžius svyravo nuo 25 iki 72 metų. Tyrėjų atvejų pranešimuose papildomai buvo pranešta apie simptomų ir kitus organų funkcijų sutrikimų pagerėjimus. Pagerėjimai buvo nustatyti širdies, nervų, odos/poodinio audinio, kvėpavimo/krūtinės/tarpuplaučio, griaučių/raumenų/jungiamojo audinio/kraujagyslių ir virškinimo trakto organų sistemose.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su HES/LEL sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose

aprašyti 3 pacientai, sirgę su PDGFR genų pakitimais susijusiais HES ir LEL. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 metų iki 16 metų, jiems buvo skiriama 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą arba nuo 200 mg iki 400 mg per parą imatinibo dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškas hematologinis atsakas, visiškas citogenetinis atsakas ir (arba) visiškas molekulinis atsakas.

Klinikiniai pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, tyrimai

Vienas II fazės atviras, randomizuotas, nekontroliuojamas tarptautinis tyrimas buvo atliktas su pacientais, kuriems buvo nerezekuotinas ar metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN). Šiame tyrime dalyvavo 147 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti gerti po 400 mg arba po 600 mg vieną kartą per parą iki 36 mėn. Šių pacientų amžius buvo nuo 18 iki 83 metų, jiems buvo nustatyta patologinė Kit+ piktybinio VTSN, kuris buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs, diagnozė. Rutiniškai buvo atliktas imunohistocheminis tyrimas su Kit antikūnais (A-4502, triušių polikloninis antiserumas, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) pagal avidino-biotino-peroksidazės komplekso metodo analizę po antigeno sugražinimo.

Svarbiausias veiksmingumo įrodymas – objektyvus atsako dažnis. Buvo reikalaujama naviką išmatuoti bent vienoje vietoje. Atsakas apibūdintas pagal *Southwestern Oncology Group (SWOG)* kriterijus. Duomenys pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė Geriausias naviko atsakas STIB2222 (VTSN) tyrimo metu

	All doses (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Geriausias atsakas	
Visiškas atsakas	1 (0.7)
Dalinis atsakas	98 (66.7)
Stabili liga	23 (15.6)
Progresuojanti liga	18 (12.2)
Neįvertinama	5 (3.4)
Nežinoma	2 (1.4)

Dviejų dozių grupių atsako dažnis nesiskyrė. Preliminariais duomenimis, reikšmingam skaičiui pacientų, kurių liga buvo stabili, ilgiau gydant buvo gautas dalinis atsakas (stebėjimo periodo mediana 31 mėnesių). Atsako trukmės mediana buvo 13 savaičių (95 % PI 12–23). Periodo iki gydymo nesekmės pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, mediana buvo 122 savaitės (95 % PI 106–147), o bendroje tyrimo populiacijoje ji buvo 84 savaitės (95 % PI 71–109). Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo gauta. Kaplan-Meier išgyvenamumo po 36 mėnesių stebėjimo periodo rodiklis buvo 68 %.

Dviejų klinikinių tyrimų metu (tyrimas B2222 ir tarpgrupinis tyrimas S0033) imatinibo paros dozė buvo padidinta iki 800 mg pacientams, kurių liga progresavo vartojant mažesnes 400 mg ar 600 mg paros dozes. Iki 800 mg paros dozė buvo padidinta iš viso 103 pacientams; 6 pacientams buvo gautas dalinis atsakas, 21 pacientui po dozės padidinimo liga stabilizavosi, bendroji klinikinė nauda buvo 26 %. Remiantis turimais saugumo duomenimis, dozės didinimas nuo mažesnių 400 mg ar 600 mg dozių per parą iki 800 mg per parą imatinibo saugumo rodiklių, atrodo nepaveikė.

Klinikiniai adjuvantinio VTSN gydymo tyrimai

Pagalbiamam VTSN gydymui naudojamas imatinibas buvo tirtas daugiacentrio, dvigubai aklo, ilgalaikio gydymo, placebo kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (Z9001), kuriame dalyvavo 773 pacientai, metu. Šie pacientai buvo 18–91 metų amžiaus. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtinta pirminio VTSN su imunocheminiu būdu nustatyta Kit baltymo ekspresija diagnozė ir kurių naviko didžiausias matmuo buvo ≥ 3 cm bei kuriems prieš 14-70 dienų iki įtraukimo į tyrimą buvo atlikta radikali pirminio VTSN rezekcija. Po pirminio VTSN rezekcijos pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: imatinibo 400 mg per parą arba placebo grupes (gydymas buvo skiriamas vienerius metus).

Pirminė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. recurrence-free survival – RFS), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Imatinibas reikšmingai pailgino RFS rodiklį; 75 % pacientų, kuriems nepasireiškė ligos recidyvas 38 mėnesius, lyginant su 20 mėnesių laikotarpiu placebo grupėje (95 % PI, [30 - nevertintinas]; [14 - nevertintinas], atitinkamai); (rizikos santykis = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Vertinant po vienerių gydymo metų, bendrojo RFS rodiklis imatinibo grupėje buvo reikšmingai geresnis lyginant su placebo grupe (atitinkamai 97,7 % ir 82,3 %; $p < 0,0001$). Taigi, ligos recidyvo atsiradimo rizika buvo sumažinta apytiksliai 89 %, lyginant su placebo (rizikos santykis = 0,113 [0,049-0,264]).

Pacientams po pirminio VTSN operacinio gydymo ligos recidyvo rizika buvo įvertinta retrospektyviai, remiantis toliau nurodytais prognostiniais veiksniais: naviko dydžiu, mitozės indeksu ir naviko lokalizacija. Mitozės indekso duomenys surinkti 556 pacientams iš 713 atrinktos gydymui (angl. intention-to-treat – ITT) populiacijos asmenų. Remiantis Jungtinių valstijų sveikatos nacionalinio instituto (United States National Institutes of Health - NIH) ir Ginkluotųjų pajėgų patologijos instituto (Armed Forces Institute of Pathology – AFIP) sudaryta rizikos klasifikacija, pacientų pogrupių analizės rezultatai pateikti 6 lentelėje. Žemos ir labai žemos rizikos grupėje vaistinio preparato naudos nepastebėta. Bendram išgyvenamumui naudos nepastebėta.

6 lentelė Z9001 klinikinio tyrimo RFS analizės pagal NIH ir AFIP rizikos klasifikacijas santrauka

Rizikos kriterijai	Rizikos lygis	Pacientų skaičius %	Atvejų skaičius/ Pacientų skaičius Imatinibas lyginant su placebo	Bendras rizikos santykis (95% PI) *	RFS dažnis (%)	
					12 mėn. Imatinibas lyginant su placebo	24 mėn. Imatinibas lyginant su placebo
NIH	Maža	29.5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98.7	100 vs. 95.5
	Vidutinė	25.7	4/75 vs. 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 vs. 94.8	97.8 vs. 89.5
	Didelė	44.8	21/140 vs. 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 vs. 64.0	80.7 vs. 46.6
AFIP	Labai maža	20.7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98.1	100 vs. 93.0
	Maža	25.0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97.8 vs. 100
	Vidutinė	24.6	2/70 vs. 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Didelė	29.7	16/84 vs. 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5

*Visas stebėjimo laikotarpis; NR – Nenustatytas

Atlikto antrojo daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (SSG XVIII/AIO) metu buvo lyginamas VTSN sergančių pacientų po chirurginės naviko rezekcijos 12 mėnesių trukmės gydymas su 36 mėnesių trukmės gydymu 400 mg imatinibo paros doze, kai buvo viena iš toliau nurodytų sąlygų: naviko skersmuo > 5 cm ir mitozių skaičius > 5/50 didelės didinamosios galios laukų (DDGL); arba naviko skersmuo > 10 cm ir bet koks mitozių skaičius; arba bet kokio skersmens navikas ir mitozių skaičius > 10/50 DDGL; arba navikas plyšęs į pilvaplėvės ertmę. Tyrime sutiko dalyvauti ir buvo atrinkti iš viso 397 pacientai (199 pacientams skirtas 12 mėnesių trukmės gydymas, o 198 pacientams skirtas 36 mėnesių trukmės gydymas), jų amžiaus mediana buvo 61 metai (svyravo nuo 22 iki 84 metų). Vidutinė stebėjimo laikotarpio mediana buvo 54 mėnesiai (nuo randomizacijos dienos iki tyrimo pabaigos), nuo pirmojo paciento atrankos iki tyrimo pabaigos dienos praėjo iš viso 83 mėnesiai.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. recurrence-free survival – RFS), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino RFS rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (bendrasis rizikos santykis (RS) lygus 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (žr. 7 lentelę, 1 pav.).

Be to, trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino bendrojo išgyvenamumo rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (RS = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (žr. 7 lentelę, 2 pav.).

Ilgesnė gydymo trukmė (> 36 mėnesių) gali atitolinti kitų recidyvų pasireiškimo pradžią; tačiau šių duomenų reikšmė bendrajam išgyvenamumui iki šiol nežinoma.

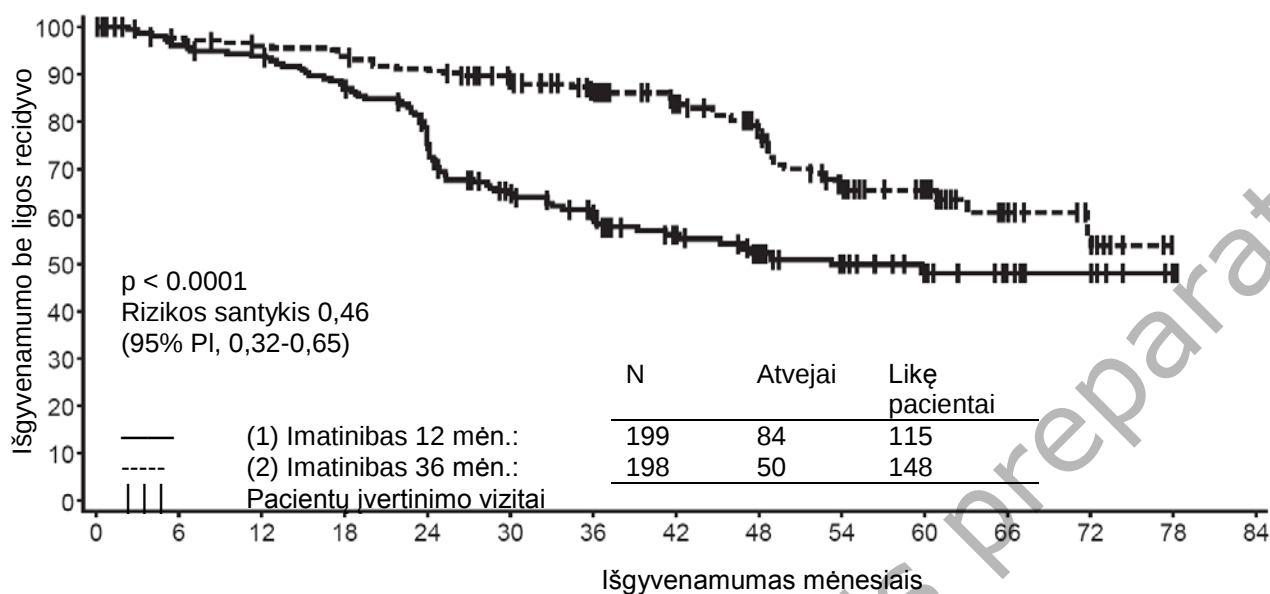
12 mėnesių trukmės ir 36 mėnesių trukmės gydymo grupėse bendrasis mirčių atvejų skaičius buvo, atitinkamai, 25 ir 12.

Atlikus gydymui atrinktos populiacijos analizę (t. y., įtraukiant visos tyrimo populiacijos duomenis) nustatyta, kad 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu buvo veiksmingesnis nei 12 mėnesių trukmės gydymas. Atlikus planuotą pogrupių analizę pagal mutacijos tipą nustatyta, kad 36 mėnesius gydant pacientus, kuriems nustatytos 11 egzono mutacijos, RFS rodiklio rizikos santykis buvo 0,35 [95 % PI: 0,22, 0,56]. Kadangi pasireiškusių recidyvų skaičius buvo nedidelis, negalima pateikti jokių išvadų apie vaisto poveikį pacientų, kuriems nustatytos kitos retesnės mutacijos, pogrupiams.

7 lentelė 12 mėnesių ir 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu (SSGXVIII/AIO klinikinis tyrimas)

RFS rodiklis	12 mėnesių trukmės gydymo grupė % (PI)	36 mėnesių trukmės gydymo grupė % (PI)
12 mėnesių	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 mėnesiai	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 mėnesiai	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 mėnesiai	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 mėnesių	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
Išgyvenamumas		
36 mėnesiai	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 mėnesiai	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 mėnesių	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

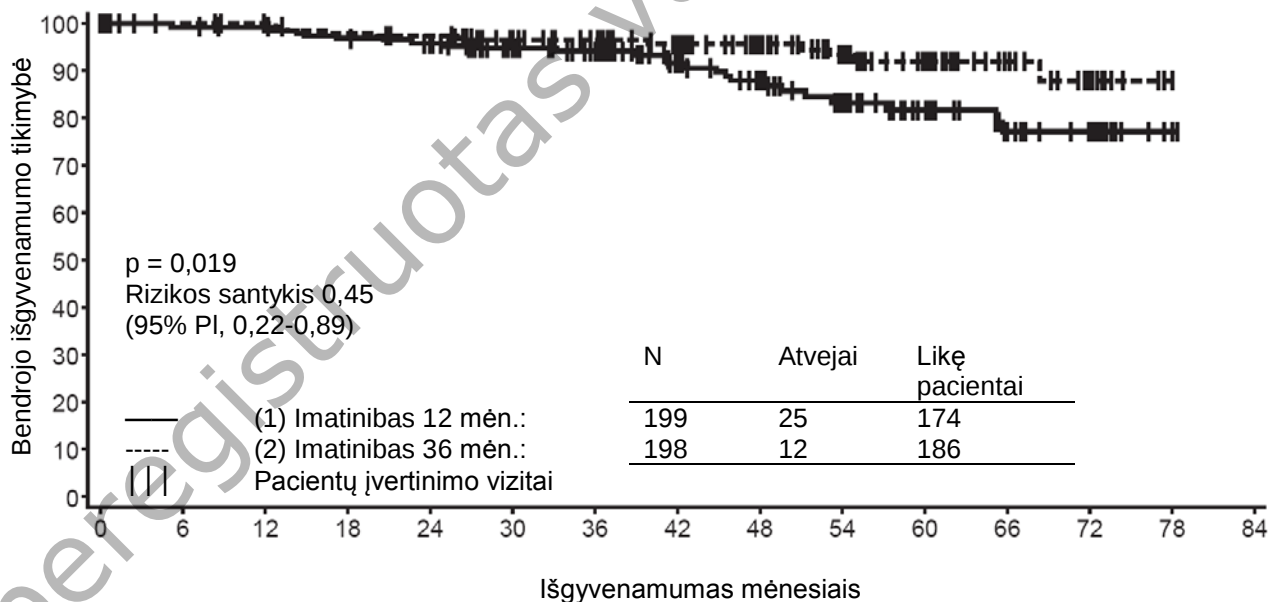
1 pav. Pirminės vertinamosios baigties išgyvenamumo be ligos recidyvo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

(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 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

(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	

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su c-Kit teigiamais VTSN sergančiais vaikais neatlikta. 7 literatūros šaltiniuose aprašyta 17 pacientų, sirgusių VTSN (su nustatytomis Kit ir PDGFR genų

mutacijomis arba be jų). Šių pacientų amžius svyravo nuo 8 metų iki 18 metų, jiems buvo skiriamos imatinibo (kaip adjuvanto arba metastazinės ligos gydymo sudėtinė dalis) dozės nuo 300 mg iki 800 mg per parą. Daugeliui vaikų, kurie buvo gydomi nuo VTSN, trūko duomenų apie nustatytas c-Kit arba PDGFR genų mutacijas, todėl tai galėjo lemti nevienalytes kliniškes išiteis.

DFSP kliniškiniai tyrimai

Viename II fazės, atvira, daugiacentriniam, kliniškame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo per parą. DFSP sergusių pacientų amžius buvo nuo 23 iki 75 metų; įtraukimo į tyrimą metu pacientai sirgo metastazavusia DFSP, vietiškai recidyvavusia po pirminės rezekcijos ir, kai nebuvo tikimasi, kad kartotinė rezekcija bus naudinga. Pirminiai veiksmingumo duomenys rėmėsi objektyvaus atsako dažniu. Iš 12 tirtų pacientų 9 buvo gautas atsakas, vienas – pilnas, o 8 – dalinis. Trims pacientams iš tų, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, navikas pašalintas operacijos metu. Gydymo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė – 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sergusių ir imatinibu gydytų pacientų ligos istorijos nagrinėtos 5 paskelbtuose kliniškų atvejų aprašymuose, jų amžius svyravo nuo 18 mėnesių iki 49 metų. Literatūroje aprašyti suaugę pacientai vartojo arba 400 mg (4 atvejai), arba 800 mg (1 atvejis) imatinibo per parą. 5 pacientams buvo gautas atsakas, 3 – pilnas, o 2 – dalinis. Literatūroje skelbtų atvejų gydymo trukmės mediana buvo nuo 4 savaičių iki daugiau kaip 20 mėnesių. Translokacija t(17:22) [(q22;q13)] arba jos genų produktas buvo beveik visuose atsakuose į imatinibo terapiją.

Kontroliuojamųjų kliniškų tyrimų su DFSP sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, kurie sirgo DFSP ir kuriems buvo nustatyta PDGFR genų pakitimų. Šių pacientų amžius svyravo nuo naujagimio iki 14 metų, jiems buvo skiriama 50 mg per parą imatinibo dozė arba nuo 400 mg/m² iki 520 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą dozė. Visiems pacientams pasiektas dalinis ir (arba) visiškas atsakas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Imatinibo farmakokinetika

Imatinibo farmakokinetika tirta vartojant nuo 25 mg iki 1000 mg dozes. Plazmos farmakokinetikos pobūdis buvo tiriamas 1-ąją dieną ir 7-ąją arba 28-ąją dieną, kai koncentracija plazmoje pasidaro pastovi.

Absorbcija

Vidutinis absoliutus imatinibo biologinis prieinamumas yra 98 %. Nustatyta didelis skirtingų pacientų plazmos imatinibo AUC reikšmės svyravimas po išgertos dozės. Vartojamo su riebiu maistu imatinibo absorbcijos greitis labai nedaug sumažėja (C_{max} sumažėja 11 % ir t_{max} pailgėja 1,5 val.), taip pat šiek tiek sumažėja AUC (7,4 %) lyginant su vaisto vartojimu nevalgius. Anksčiau atliktos virškinimo trakto operacijos įtaka vaisto absorbcijai netirta.

Pasiskirstymas

Kai susidaro kliniškai reikšminga imatinibo koncentracija, apie 95 % vaisto jungiasi su plazmos baltymais (pagal eksperimentus *in vitro*), daugiausia su albuminu ir alfa rūgščiuoju glikoproteinu ir labai mažai su lipoproteinu.

Biotransformacija

Pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas žmogaus organizme yra N-demetilintas piperazino derivatas, kuris *in vitro* veikia taip pat stipriai kaip ir jo pirmtakas. Šio metabolito plazmos AUC sudaro tik 16 % imatinibo AUC. N-demetilintas metabolitas jungiasi su plazmos baltymais panašiai kaip pagrindinis junginys.

Imatinibas ir N-demetilmetabolitas kartu sudaro 65 % cirkuliuojančio radioaktyvumo (AUC_{0-48h}). Kitas cirkuliuojantis radioaktyvumas priklauso nuo kelių mažesnių metabolitų.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinis žmogaus P450 fermentas, katalizuojantis imatinibo biotransformaciją. Iš daugelio kartu vartotų vaistų (acetaminofeno, acikloviro, alopurinolio, amfotericino, citarabino, eritromicino, flukonazolio, hidroksišlapalo, norfloksacino, penicilino V) tik eritromicino (IC₅₀ 50 µM) ir flukonazolio (IC₅₀ 118 µM) slopinamas imatinibo metabolizmas gali būti kliniškai reikšmingas.

In vitro nustatyta, kad imatinibas yra konkurencinis CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4/5 substratų inhibitorius. Žmogaus kepenų mikrosomų K_i rodmuo buvo atitinkamai 27, 7,5 ir 7,9 µmol/l. Didžiausia pacientų imatinibo koncentracija plazmoje yra 2–4 µmol/l, taigi galimas CYP2D6 ir (ar) CYP3A4/5 medijuojamo kartu vartojamų vaistų metabolizmo slopinimas. Imatinibas neturi įtakos 5-fluoruracilio biotransformacijai, tačiau slopina paklitakselio metabolizmą dėl konkurencinio CYP2C8 slopinimo (K_i = 34,7 µM). Šis K_i rodmuo yra daug didesnis negu tikėtina imatinibo koncentracija pacientų plazmoje, todėl, imatinibą vartojant kartu su 5-fluoruraciliu ar paklitakseliu, sąveikos neturėtų būti.

Eliminacija

Pagal junginio išsiskyrimą po išgertos ¹⁴C-žymėtojo imatinibo dozės, maždaug 81 % dozės per 7 dienas išsiskiria su išmatomis (68 % dozės) ir šlapimu (13 % dozės). Nepakitęs imatinibas sudaro 25 % dozės (5 % šlapime, 20 % išmatose), kita dalis yra metabolitų pavidalu.

Plazmos farmakokinetika

Sveikų savanorių išgerto vaisto t_{1/2} buvo maždaug 18 val., tai rodo, kad vaistą galima vartoti vieną kartą per parą. Geriant 25–1000 mg imatinibo, vidutinio AUC didėjimas, didėjant dozei, buvo linijinis ir proporcingas dozei. Kartotina vartojamo imatinibo kinetika nepakito, o akumuliacija buvo 1,5–2,5 karto didesnė, kai, vaistą vartojant vieną kartą per parą, buvo pasiekta pastovi koncentracija.

VTSN pacientų farmakokinetika

VTSN sergančių pacientų ekspozicija, kai koncentracija pastovi, buvo 1,5 karto didesnė negu LML sergančių pacientų, vartojančių tą pačią dozę (400 mg per parą). Preliminari VTSN sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad trys kintamieji (albuminas, BKK ir bilirubinas) turi statistiškai patikimą ryšį su imatinibo farmakokinetika. Sumažėjęs albumino kiekis sąlygoja mažesnę klirensą (Cl/f); didesnis BKK skaičius mažina Cl/f. Tačiau šie ryšiai nėra pakankamai ryškūs, kad tektų koreguoti dozę. Šiems pacientams kepenų metastazės gali sąlygoti kepenų nepakankamumą ir susilpnėjusį metabolizmą.

Populiacijos farmakokinetika

LML pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius turi mažą įtaką pasiskirstymo tūriui (12 % padidėja vyresniems kaip 65 metų asmenims). Manoma, kad šis pokytis yra kliniškai nereikšmingas. Nustatyta kūno svorio įtaka imatinibo klirensui: pacientų, sveriančių 50 kg, vidutinis klirensas gali būti 8,5 l/h, o, sveriančių 100 kg – padidėja iki 11,8 l/h. Tačiau dėl šių pokyčių dozės pagal kūno svorį koreguoti nereikia. Imatinibo kinetikai lytis reikšmės neturi.

Vaikų farmakokinetika

Abiejų I ir II fazės tyrimų metu nustatyta, kad vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme išgertas imatinibas greitai absorbuojamas. Skiriant vaikams po 260 mg/m² ir po 340 mg/m² per parą, gauta tokia pat ekspozicija kaip ir suaugusiesiems skiriant atitinkamai po 400 mg ir 600 mg per parą. Lyginant AUC₍₀₋₂₄₎ 8-ąją ir 1-ąją dienomis, nustatyta, kad vartojant 340 mg/m² per parą dozę būna 1,7 karto didesnė vaisto akumuliacija po kartotinio vieną kartą per parą dozavimo.

Remiantis apibendrinta hematologinėmis ligomis (LML, Ph+ŪLL ar kitomis imatinibu gydomomis hematologinėmis ligomis) sergančių vaikų populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, imatinibo klirensas didėja priklausomai nuo didėjančio kūno paviršiaus ploto (KPP). Atsižvelgus į KPP poveikį, kiti demografiniai rodikliai (pvz., amžius, kūno svoris ir kūno masės indeksas) neturi kliniškai reikšmingos įtakos imatinibo ekspozicijai. Duomenų analizė patvirtino, kad imatinibo ekspozicija vaikų populiacijos pacientams, kurie vartojo po 260 mg/m² dozę kartą per parą (neviršijant 400 mg

kartą per parą) arba po 340 mg/m² dozę kartą per parą (neviršijant 600 mg kartą per parą), buvo panaši kaip ekspozicija suaugusiųjų organizmuose, kai suaugusiesiems buvo skiriama po 400 mg arba 600 mg imatinibo dozę kartą per parą.

Organų funkcijos nepakankamumas

Pro inkstus išsiskiria nedaug imatinibo ir jo metabolitų. Atrodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, būdinga apytikriai 1,5-2 kartus didesnė ekspozicija plazmoje nei pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Toks padidėjimas gretintinas su 1,5 karto didesniu stipriai imatinibą surišančio AGP kiekiu plazmoje. Tikriausiai laisvo imatinibo klirensas yra panašus ir vaistą vartojant pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, ir tiems, kurių inkstų funkcija normali, nes pro inkstus išsiskiria tik nedidelė imatinibo dalis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nors farmakokinetinės analizės duomenys parodė, kad galimi ryškūs svyravimai tarp asmenų, imatinibo ekspozicija nedidėja pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumas, lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinis imatinibo saugumo pobūdis įvertintas žiurkėms, šunims, beždžionėms ir triušiams.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai atskleidė nesunkių ar vidutinio sunkumo hematologinių pokyčių žiurkėms, šunims ir beždžionėms bei kaulų čiulpų pokyčių žiurkėms ir šunims.

Kepenys buvo žiurkių ir šunų organas taikiny. Abiejų rūšių gyvūnams stebėta neryškiai ar vidutiniškai padidėjusi transaminazių koncentracija ir šiek tiek sumažėjusi cholesterolio, trigliceridų, bendrojo baltymo ir albumino koncentracija. Jokių histopatologinių žiurkių kepenų pokyčių nenustatyta. Šunims, gydytiems 2 savaites, stebėtas sunkus kepenų toksiškumas, pasireiškęs padidėjusia kepenų fermentų koncentracija, kepenų ląstelių ir tulžies latakų nekroze bei tulžies latakų hiperplazija.

Beždžionėms, gydytoms 2 savaites, stebėtas inkstų toksiškumas su židinine mineralizacija ir inkstų kanalėlių dilatacija bei tubuline nefroze. Kelioms beždžionėms nustatyta padidėjusi šlapalo azoto ir kreatinino koncentracija kraujyje. 13 savaičių tyrimų metu, žiurkėms, gavusioms ≥ 6 mg/kg dozę, stebėta inkstų spenelių ir šlapimo pūslės pereinamojo epitelio hiperplazija be serumo ar šlapimo rodiklių pokyčių. Ilgai gydomiems imatinibu gyvūnams stebėtas padidėjęs oportunistinių infekcijų dažnis.

39 savaičių tyrimo metu beždžionėms, gavusioms mažiausią 15 mg/kg dozę, vidutiniškai trečdalį didžiausios 800 mg žmogaus dozės pagal kūno paviršiaus plotą, jokio NNPL (nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmens) nenustatyta. Gydytas pablogino šių gyvūnų normaliai slopinamą maliarijos infekciją.

Imatinibas nebuvo genotoksiškas *in vitro* atliekant bakterijų ląstelių testus (Ames testus), *in vitro* žinduolių ląstelių tyrimus (peliių limfomos) ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių testus. Teigiamas imatinibo genotoksinis poveikis stebėtas atliekant *in vitro* žinduolių ląstelių (kiniųiškių žiurkėnų kiaušidžių) tyrimus klastogeniškumui (chromosomų aberacijoms) nustatyti, kai buvo metabolinis aktyvinimas. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniame produkte, taip pat veikė mutageniškai Ames testų metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas peliių limfomos tyrimų metu.

Tiriant vaisingumą nustatyta, kad žiurkių patinų, prieš poravimąsi 70 dienų gavusių vaisto, sėklidžių ir sėklidžių prielipo svoris bei judrių spermijų procentas sumažėjo po 60 mg/kg dozės, kuri atitinka didžiausią klinikinę 800 mg per parą dozę, apskaičiuotą pagal kūno paviršiaus plotą. Šito nestebėta vartojant ≤ 20 mg/kg dozę. Neryškiai ir vidutiniškai sumažėjusi spermatogenezė taip pat nustatyta šunims, gavusiems ≥ 30 mg/kg geriamąją dozę. 14 dienų prieš poravimąsi ir iki 6-osios nėštumo dienos žiurkių patelėms duodant vaisto, poveikio poravimuisi ir nėščių patelių skaičiui nenustatyta, o duodant

60 mg/kg dozę, ryškiai padaugėjo poimplantacinių vaisių netekimų ir sumažėjo gyvų vaisių skaičius. Šių reiškinių nestebėta skiriant ≤ 20 mg/kg dozę.

Geriamojo vaisto prenatalinės ir ponatalinės raidos tyrimų metu žiurkėms, gaunančioms 45 mg/kg per parą, 14-ąją ar 15-ąją nėštumo dieną stebėta raudonų išskyrų iš makšties. Duodant tą pačią dozę, nustatyta, kad padidėja negyvagimių ir 0–4 dienomis žuvusių palikuonių skaičius. F_1 palikuonims, duodant tą pačią dozę, vidutinis kūno svoris buvo mažesnis nuo gimimo iki galutinio gyvavimo laiko ir šiek tiek mažesnis buvo jauniklių, pasiekusių apyvarpės atsiskyrimo kriterijus, skaičius. Kai buvo duodama 45 mg/kg per parą dozė, F_1 vaisingumas buvo nepakitęs, o rezorbcijų skaičius padidėjo bei gyvybingų vaisių skaičius sumažėjo. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė, gyvūnų tėvams ir F_1 generacijai, buvo 15 mg/kg per parą (ketvirtis didžiausios žmogaus 800 mg dozės).

Imatinibas, kurio organogenezės laikotarpiu buvo skiriama ≥ 100 g/kg (maždaug atitinka pagal kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą didžiausią klinikinę 800 mg per parą dozę), buvo teratogeniškas žiurkėms. Teratogeninis poveikis pasireiškė eksencefalija ar encefalocеле, kaktikaulio nebuvimu ar sumažėjimu ir momenkaulio nebuvimu. Šių reiškinių nestebėta, kai dozė buvo ≤ 30 mg/kg.

Toksinio poveikio vystimuisi tyrimo, atlikto su žiurkių jaunikliais, metu (preparato skiriant nuo 10-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo) naujų organų taikinių nenustatyta, lyginant su žinomais organais taikiniaus suaugusioms žiurkėms. Toksinio poveikio jauniklių vystimuisi tyrimo metu poveikis augimui, vėlesniam makšties angos atsidarymui ir apyvarpės atsiskyrimui pastebėtas esant tokiai preparato ekspozicijai, kuri maždaug 0,3–2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę. Be to, pastebėta gyvūnų jauniklių kritimo atvejų (maždaug nujunkymo fazėje) esant tokiai preparato ekspozicijai, kuri maždaug 2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę.

Dviejų metų kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis, gavusiomis 15 mg/kg, 30 mg/kg ir 60 mg/kg per parą imatinibo dozę, metu statistiškai reikšmingai sumažėjo patinų, gavusių 60 mg/kg per parą, ir patelių, gavusių ≥ 30 mg/kg per parą, gyvenimo trukmė. Kritusių gyvūnėlių histopatologinių tyrimų metu nustatytos pagrindinės gyvūnėlių žūtys ar jų užmigdymo priežastys buvo: kardiomiopatija (abiems lytims), lėtinė progresuojanti nefropatija (patelėms) ir apyvarpės liaukų papiloma. Neoplastinis procesas pažeidė inkstus, šlapimo pūslę, šlaplę, apyvarpės ir varputės liaukas, plonąją žarnyną, prieskydines liaukas, antinksčius ir ne liaukinę skrandžio dalį.

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos stebėtos žiurkėms, kurios gavo nuo 30 mg/kg per parą dozę į priekį kas yra maždaug 0,5 arba 0,3 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 0,4 karto didesnė ekspozicija vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 15 mg/kg per parą. Inkstų adenoma ar karcinoma, šlapimo pūslės ir šlaplės papiloma, plonojo žarnyno adenokarcinoma, prieskydinių liaukų adenoma, gėrybiniai ir piktybiniai antinksčių šerdinės dalies navikai bei ne liaukinės skrandžio dalies papiloma ar karcinoma stebėtos duodant 60 mg/kg per parą dozę kas yra maždaug 1,7 arba 1 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 1,2 karto didesnė ekspozicija vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 30 mg/kg per parą.

Šių žiurkių kancerogeniškumo tyrimų radinių reikšmė ir mechanizmas žmonėms dar neaiškus.

Ankstesniuose tyrimuose nebuvo registruota kitų, ne neoplastinių širdies ir kraujagyslių sistemos, kasos, endokrininių liaukų ir dantų pažeidimų. Svarbiausi pakitimai buvo širdies hipertrofija ir išsiplėtimas, dėl ko kai kuriems gyvūnėliams pasireiškė širdies nepakankamumo simptomai.

Nustatyta, kad veiklioji medžiaga imatinibas kelia pavojų nuosėdose aptinkamiems organizmams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletės dangalas

Dalinai hidrolizuotas polivinilo alkoholis

Makrogolis

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Al lizdinės plokštelės

OPA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotėje yra, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra 20x1, 60x1, 120x1 arba 180x1 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotėje yra, 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)
EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės
Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės

Oranžinės, nepermatomos kapsulės, su juodu užrašu “7629” ant kapsulės korpuso ir juodu užrašu “TEVA” ant kapsulės dangtelio. Kapsulės turinys yra balti ar šviesiai gelsvi granuliuoti milteliai.

Kapsulės ilgis yra nuo 19,1 mm iki 19,7 mm, kapsulės plotis 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

Oranžinės, nepermatomos kapsulės, su juodu užrašu “7630” ant kapsulės korpuso ir juodu užrašu “TEVA” ant kapsulės dangtelio. Kapsulės turinys yra balti ar šviesiai gelsvi granuliuoti milteliai.

Kapsulės ilgis yra nuo 23,0 mm iki 23,6 mm, kapsulės plotis 8,53 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib Teva B.V. skiriama gydyti

- vaikus, kuriems naujai diagnozuota *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl) teigiama (Ph+) lėtinė mieloleukemija (LML) ir kuriems kaulų čiulpų transplantacija nėra pirmiausiai pasirenkamas gydymas.
- vaikus, kuriems yra Ph+ LML lėtinė fazė po neefektyvaus gydymo interferonu alfa arba akceleracijos fazė, ar blastinė krizė.
- Suaugusiuosius, kuriems yra Ph+ LML blastinė krizė.
- Suaugusiųjų ir vaikų naujai diagnozuotos *Philadelphia* chromosomai teigiamos ūminės limfoleukemijos (Ph+ ŪLL) gydymui kartu su chemoterapija.
- suaugusiųjų recidyvavusios ar refrakterinės Ph+ŪLL monoterapijai.
- suaugusiųjų mielodisplazinės ar mieloproliferacinės ligos (MDS/MPL), susijusios su trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) genų pakitimais.
- suaugusiųjų progresavusį hipereozinofilijos sindromą (HES) ar (arba) lėtinę eozinofilinę leukemiją (LEL) su FIP1L1-PDGFRα pokyčiu.

Imatinibo poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Imatinib Teva B.V. skiriama:

- suaugusiesiems, kuriems yra Kit (CD 117) teigiamas nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN), gydyti.
- adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems po atliktos Kit (CD 117) teigiamo VTSN rezekcijos yra reikšmingai padidėjusi recidyvo rizika, gydymui. Pacientai, kuriems yra maža ar labai maža recidyvo rizika neturėtų gauti adjuvantinio gydymo.
- suaugusiesiems, kuriems yra nerezekuotina iškilioji dermatofibrosarkoma (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) ar, kuriems yra pasikartojanti ir (ar) metastazavusi DFSP ir kurių negalima operuoti.

Suaugusiems pacientams ir vaikams imatinibo efektyvumas grindžiamas bendra hematologinio ir citologinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo, kai yra LML, hematologiniu ir citogenetiniu atsako dažniu, kai yra Ph+ ŪLL, MDS/MPL, hematologiniu atsako dažniu, kai yra HES/LEL, objektyvia atsako dalimi suaugusiųjų pacientų, sergančių nerezekuotinu ir (ar) metastazavusiu VTSN ir DFSP, tarpe ir išgyvenamumo be ligos recidyvo trukme, kai preparato skiriama adjuvantiniam VTSN gydymui. Patirtis gydant imatinibu pacientus, sergančius MDS/MPL, susijusia su PDGF geno pakitimais yra labai ribota (žr. 5.1 skyrių). Nėra kontroliuojamų tyrimų, įrodančių klinikinę naudą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, kai yra kuri nors iš šių ligų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirti vaistą gali tik gydytojas, turintis patirties, kaip gydyti pacientus, sergančius piktybiniais hematologiniais navikais ar piktybine sarkoma.

Paskirta dozė geriama valgant ir užgeriant didele stikline vandens, kad būtų sumažinta virškinimo trakto dirginimo rizika. 400 mg ar 600 mg dozę vartoti vieną kartą per parą, tuo tarpu 800 mg paros dozę reikėtų vartoti po 400 mg du kartus per parą, ryte ir vakare. Pacientams (vaikams), kurie negali nuryti kapsulės, jos turinį galima ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vaisingumui, tačiau potenciali rizika žmogaus vaisiui nežinoma, todėl vaisingo amžiaus moterims, kurioms tenka atidaryti kapsulę, reikia įspėti atsargiai elgtis su kapsulės turiniu ir saugotis, kad jo nepatektų į akis, kad jo neįkvėptų (žr. 4.6 skyrių). Kapsulę atidarius, būtina nedelsiant nusiplauti rankas.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

Rekomenduojama imatinibodozė suaugusiesiems pacientams, kuriems yra blastinė krizė, yra 600 mg per parą. Blastinė krizė diagnozuojama, kai blastų kraujyje ar kaulų čiulpuose $\geq 30\%$ ar yra kitokia negu hepatosplenomegalija ekstramedulinė liga.

Gydymo trukmė. Klinikinių tyrimų metu imatinibas vartotas iki ligos progresavimo. Gydymo nutraukimo poveikis gavus visišką citogenetinį atsaką netirtas.

Dozę galima didinti nuo 600 mg iki didžiausios 800 mg dozės (po 400 mg 2 kartus per parą), kai yra blastinė krizė ir nėra sunkių nepageidaujamų vaisto reakcijų ar sunkios su leukemija susijusios neutropenijos ar trombocitopenijos šiais atvejais: ligai progresuojant (bet kuriuo metu); po 3 mėnesių gydymo negavus reikiamo hematologinio atsako; po 12 mėnesių gydymo negavus citogenetinio atsako; ar išnykus anksčiau pasiektam hematologiniam ir (ar) citogenetiniam atsakui. Pacientą, kuriam padidinama dozė, būtina atidžiai stebėti dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų, sukelių didesnių dozių.

Dozavimas kai yra vaikų LML

Vaikams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²). Kai yra lėtinė ir progresavusi LML fazė, vaikams rekomenduojama 340 mg/m² paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę dalyti į dvi dozes – vieną vartoti rytą, kitą – vakare. Dabartinės dozavimo rekomendacijos vadovaujasi mažu vaikų skaičiumi (žr. 5.1 ir 5.2

skyrius). Kaip gydyti jaunesnius negu 2 metų vaikus, patirties nėra.

Jei nepasireiškė sunkaus nepageidaujamo poveikio ir sunkios ne su leukemija susijusios neutropenijos arba trombocitopenijos, dozė vaikams gali būti didinama nuo 340 mg/m² iki 570 mg/m² per parą (bendros 800 mg dozės viršyti negalima) sekančiomis sąlygomis: ligos progresavimas (bet kuriuo metu); nepasiektas patenkinamas hematologinis atsakas po mažiausiai 3 gydymo mėnesių; nepasiektas citogenetinis atsakas po 12 gydymo mėnesių; anksčiau pasiekto hematologinio ir/arba citogenetinio atsako praradimas. Didinant dozę, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl padidėjusio nepageidaujamo poveikio pasireiškimo galimybės gydant didesnėmis dozėmis.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų Ph+ ŪLL

Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė yra 600 mg per parą. Visų fazių metu gydymui turi vadovauti hematologai, turintys šios ligos gydymo patirties.

Gydymo planas. Pagal turimus duomenis, Imatinib Teva B.V. 600 mg per parą dozė buvo efektyvi ir saugi kartu su chemoterapiniais preparatais pradinės, dozės didinimo ir palaikomosios chemoterapijos fazės metu (žr. 5.1 skyrių) suaugusiems pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL. Gydymo Imatinib Teva B.V. trukmė gali priklausyti nuo pasirinktos gydymo programos, bet dažniausiai ilgiau vartojant Imatinib Teva B.V. rezultatai buvo geresni.

Suaugusiems pacientams, kuriems yra recidyvas ar gydymui atspari Ph+ ŪLL, gydymas vien tik Imatinib Teva B.V. po 600 mg per parą yra saugus, efektyvus ir gali būti skiriamas, kol liga pradės progresuoti.

Dozavimas, kai yra vaikų Ph+ ŪLL

Vaikams dozuoja pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²). Kai yra Ph+ ŪLL, vaikams rekomenduojama 340 mg/m² paros dozė (bendros 600 mg dozės viršyti negalima).

Dozavimas, kai yra MDS/MPL

MDS ar MPL sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė yra 400 mg per parą.

Gydymo trukmė: Klinikinio tyrimo, tęsiamą iki šiol, metu gydymas Imatinib Teva B.V. buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu gydymo vidutinė trukmė buvo 47 mėnesiai (24 dienos – 60 mėnesių).

Dozavimas, kai yra HES/LEL

Rekomenduojama Imatinib Teva B.V. dozė suaugusiems pacientams, sergantiems HES/LEL, yra 100 mg per parą.

Galima didinti dozę nuo 100 mg iki 400 mg, jei nėra nepageidaujamų reakcijų ir jeigu įvertinimas rodo nepakankamą atsaką į gydymą.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui stebimas teigiamas poveikis.

Dozavimas pacientams, kuriems yra VTSN

Rekomenduojama imatinibo dozė suaugusiems pacientams, kuriems yra nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs piktybinis VTSN, yra 400 mg per parą.

Dar mažai duomenų apie nuo 400 mg iki 600 mg ar 800 mg padidintos dozės poveikį pacientams, kuriems liga progresavo vartojant mažesnę dozę (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo trukmė. Klinikinių tyrimų metu VTSN sergantys pacientai imatinibu buvo gydomi iki ligos progresavimo. Analizės metu nustatyta, kad vidutinė gydymo trukmė buvo 7 mėnesiai (nuo 7 dienų iki

13 mėnesių). Gydomo nutraukimo poveikis po gauto atsako netirtas.

Rekomenduojama imatinibo dozė adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems atlikta VTSN rezekcija, gydymui yra 400 mg per parą. Optimali gydymo trukmė kol kas nenustatyta. Klinikinių tyrimų duomenimis gydymo trukmė šiai indikacijai truko 36 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas, kai yra DFSP

DFSP sergantiems suaugusiesiems pacientams rekomenduojama imatinibo dozė yra 800 mg per parą.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Jeigu vartojant imatinibą atsiranda sunkių nehematologinių nepageidaujamų reakcijų, gydymą būtina nutraukti tol, kol šie reiškiniai išnyksta. Vėliau, jei reikia, gydymą galima atnaujinti atsižvelgiant į pradinį nepageidaujamų reiškinų sunkumą.

Jei bilirubino koncentracija > 3 kartus yra didesnė už nustatytą viršutinę normos ribą (NVNR) ar kepenų transaminazių koncentracija > 5 kartus didesnė už NVNR, imatinibo nevartoti, kol bilirubino koncentracija sumažėja < 1,5 karto už NVNR ir transaminazių koncentracija < 2,5 karto už NVNR. Gydymą galima tęsti sumažinta imatinibo paros doze. Suaugusiesiems dozė reikia sumažinti nuo 400 mg iki 300 mg arba nuo 600 mg iki 400 mg, ar nuo 800 mg iki 600 mg, o vaikams nuo 340 mg/m² per parą iki 260 mg/m² per parą.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

Dozės mažinimo ir gydymo pertraukimo rekomendacijos, išryškėjus sunkiai neutropenijai ar trombocitopenijai, nurodytos lentelėje žemiau.

Dozės korekcija, kai yra neutropenija ir trombocitopenija:

HES/LEL (pradinė dozė – 100 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai).
MDS/ MPL (pradinė dozė – 400 mg) HES/LEL (400 mg dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 300 mg doze.
Vaikų lėtinė LML fazė (340 mg/ m ² dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą Imatinib Teva B.V. atnaujinti sumažinta 260 mg/m ² doze.

LML blastinė krizė ir Ph+ ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 400 mg. 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 300 mg. 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 300 mg doze.
Vaikų LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė (pradinė dozė 340 mg/m ²)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 260 mg/m². 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 200 mg/m². 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 200 mg/m² doze.
DFSP (kai dozė - 800 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti 600 mg doze. 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10⁹/l ir (ar) trombocitų < 50 x 10⁹/l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 400 mg doze.
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius ^a atsiranda mažiausiai po 1 gydymo mėnesio		

Specialios populiacijos

Vaikams. Vartojimo vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML bei jaunesniems kaip 1 metų ir sergantiems Ph+ ŪLL, patirties nėra (žr. 5.1 skyrių). Vartojimo patirtis vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, VTSN ir HES/LEL, labai ribota.

Klinikinių tyrimų metu imatinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, VTSN ir HES/LEL, neištirti. Turimi literatūros duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Kepenų nepakankamumas. Daugiausia imatinibo metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kuriems yra nedidelis, vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas, skirti mažiausią rekomenduojamą 400 mg paros dozę. Dozę galima mažinti, jeigu netoleruojama (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimų klasifikacija:

Kepenų funkcijos sutrikimas	Kepenų funkcijos tyrimai
Nedidelis	Bendras bilirubinas: = 1,5 VNR AST: > VNR (gali būti normali ar < VNR, jei bendras bilirubinas > VNR)
Vidutinis	Bendras bilirubinas: > 1,5–3,0 VNR AST: bet kokia

Sunkus	Bendras bilirubinas: > 3–10 VNR AST: bet kokia
--------	---

VNR = viršutinė normos riba institucijoje

AST = aspartataminotransferazė

Inkstų nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ar atliekamos dializės, iš pradžių turi būti skiriama mažiausia rekomenduojama 400 mg paros dozė. Tačiau rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Netoleruojamą dozę galima mažinti, jei dozė yra neveiksminga – didinti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi žmonės. Senyvų žmonių imatinibo farmakokinetika nebuvo specialiai tirta. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 20 % 65 metų ir vyresnių pacientų, metu reikšmingų, su amžiumi susijusių farmakokinetikos pokyčių nestebėta. Senyviems žmonėms specifinis dozavimas nerekomenduojamas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai imatinibas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra vaistų sąveikos galimybė. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibas vartojamas kartu su proteazės inhibitoriais, priešgrybeliniais azolo dariniais, tam tikrais makrolidais (žr. 4.5 skyrių), CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platuma (pvz., ciklosporinas, pimozidas, takrolimusas, sirolimusas, ergotaminas, diergotaminas, fentanilis, alfetanilis, terfenadinas, borteomibas, docetakselis, chinidinas) ar varfarinu ir kitais kumarino junginiais (žr. 4.5 skyrių).

Imatinibą vartojant kartu su mediciniais produktais, indukuojančiais CYP3A4 (pvz., deksametazonu, fenitoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitaliu ar *Hypericum perforatum*, t.y. jonažole), gali reikšmingai sumažėti imatinibo ekspozicija ir padidėti nesėkmingo gydymo tikimybė. Todėl reikia vengti imatinibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Hipotiroidizmas

Pastebėta klinikinių hipotireozės atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydliaukė ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu (žr. 4.5 skyrių). Būtina stebėti tokių pacientų skydliaukės veiklą skatinančio hormono (TSH) koncentraciją.

Toksinis poveikis kepenims

Imatinibas daugiausia metabolizuojamas kepenyse ir tik 13 % jo išsiskiria pro inkstus. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (nedidelis, vidutinis ar sunkus) būtina atidžiai stebėti periferinio kraujo vaizdą ir kepenų fermentų koncentraciją (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Reikia pažymėti, kad pacientams, kuriems diagnozuotas VTSN, gali būti metastazių kepenyse, kurios gali sąlygoti kepenų nepakankamumą.

Vartojant imatinibą, kepenų pažeidimo atvejai, tame tarpe kepenų nepakankamumas ir kepenų nekrozė, yra registruoti. Imatinibą skiriant kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, nustatytas sunkių kepenų reakcijų padažnėjimas. Imatinibą skiriant kartu su kepenų funkciją galinčiais bloginti chemoterapiniais preparatais, reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Skysčių susilaikymas

Maždaug 2,5 % imatinibą vartojusių pacientų, sergančių naujai diagnozuota LML, susilaikė daug skysčių organizme (skystis pleuros ertmėje, edema, plaučių edema, ascitas, paviršinė edema). Todėl privalu pacientus reguliariai sverti. Pacientą, kuriam kūno svoris neįtikėtinai greitai didėja, reikia atidžiai ištirti ir prireikus taikyti atitinkamas pagalbos ir gydymo priemones. Klinikinių tyrimų metu

šių reiškinių dažniau buvo senyviems žmonėms ir sergantiems širdies ligomis pacientams. Todėl vaistą atsargiai skirti pacientams, kurių sutrikusi širdies funkcija.

Pacientai, sergantys širdies ligomis

Pacientai su širdies ligomis, širdies nepakankamumo rizikos faktoriais ar sirgę inkstų nepakankamumu turi būti atidžiai stebimi, o bet kuris pacientas su širdies ar inkstų nepakankamumo požymiais arba simptomais turi būti įvertintas ir gydomas.

Hipereozinofiliniu sindromu (HES) sergantiems pacientams su slapta HES ląstelių infiltracija miokarde, registruoti pavieniai kardiogeninio šoko ar kairiojo skilvelio disfunkcijos atvejai, siejami su HES ląstelių degranuliacija po gydymo imatinibu pradžios. Būklė gerėjo gydant sisteminio veikimo steroidiniais hormonais, palaikant kraujotaką ir laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą. Kadangi nedažnai buvo pranešama apie nepageidaujamus poveikius širdžiai, vartojant imatinibą, prieš pradedant gydyti imatinibu pacientus, sergančius HES/LEL, turi būti atidžiai įvertintas gydymo imatinibu naudos ir rizikos santykis.

Sergant mielodisplazinėmis ar mieloproliferacinėmis ligomis su PDGFR genų pakitimais gali būti padidėjęs eozinofilų kiekis. Prieš skiriant imatinibą pacientams, sergantiems HES ar LEL ir pacientams, sergantiems MDS/MDL, kuriems yra padidėjęs eozinofilų kiekis, reikalinga kardiologo konsultacija, taip pat reikia atlikti echokardiogramą ir nustatyti troponino koncentraciją serume. Jei bent vieno šių tyrimų rezultatai neatitinka normos, pirmąsias vieną ar dvi gydymo savaites, stebint kardiologui, kartu su imatinibu profilaktiškai galima skirti sisteminio veikimo steroidų (1-2 mg/kg dozė).

Kraujavimas iš virškinimo trakto

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, pasitaikė ir virškinimo trakto bei vidunavikinių kraujavimų (žr. 4.8 skyrių). Turimi duomenys neatskleidė predisponuojančių veiksnių (pvz., naviko dydžio, naviko lokalizacijos, krešėjimo sutrikimų), dėl kurių padidėtų pacientų, sergančių VTSN, bet kokio kraujavimo rizika. Padidėjęs kraujagyslinis tinklas bei polinkis į kraujavimą iš dalies yra prigimtiniai ir būdingi klinikinei VTSN eigai, todėl visiems pacientams būtina taikyti įprastines priemones ir procedūras kraujavimui stebėti ir gydyti.

Be to, vaistiniam preparatui patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie prievartčio kraujagyslių išsiplėtimą (*angl.* gastric antral vascular ectasia [GAVE]) – retą kraujavimo iš virškinimo priežastį – pacientams, sergantiems LML, ŪLL ir kitomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). Jei reikia, turi būti apsvarstytas gydymo Imatinib Teva B.V. nutraukimas.

Auglio irimo sindromas

Dėl galimų auglio irimo sindromo (AIS) atvejų, pradedant vartoti imatinibą pirmiausia rekomenduojamas kliniškai reikšmingos dehidracijos lygio atstatymas ir didelio šlapimo rūgšties kiekio gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Hepatito B reaktyvacija

Hepatito B reaktyvacijos atvejų nustatyta pacientams, kurie yra ilgalaikiai šio viruso nešiotojai, po to, kai šie pacientai pavartojo BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba ūminį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė.

Prieš pradedant gydymą imatinibu, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia ligą sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas imatinibu, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Gydant imatinibu, reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą. Kai yra LML, gydymas imatinibu yra susijęs su neutropenija ir trombocitopenija. Tačiau šios citopenijos gali priklausyti nuo gydomos ligos stadijos ir dažniau būna pacientams, kuriems yra LML akceleracijos fazė ar blastinė krizė, negu tiems, kuriems yra lėtinė LML fazė. Gydymas imatinibu gali būti pertrauktas arba gali būti sumažinta vaisto dozė kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Būtina reguliariai tirti imatinibą vartojančių pacientų kepenų funkciją (transaminazių, bilirubino, šarminės fosfatazės koncentraciją).

Atrodo, kad pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, imatinibo ekspozicija plazmoje yra didesnė nei pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Tikriausiai tai lemia imatinibą surišančio baltymo alfarūgščiojo glikoproteino (AGP) kiekis plazmoje, kuris yra didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, turi būti skiriama mažiausia pradinė dozė. Pacientus, sergančius sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, reikia gydyti ypač atsargiai. Dozė gali būti mažinama, jei blogai toleruojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Ilgalaikis gydymas imatinibu gali būti susijęs su kliniškai reikšmingai pablogėjusia inkstų funkcija. Prieš pradedant gydymą imatinibu, inkstų funkcija turėtų būti įvertinta ir atidžiai stebima gydymo metu, ypač tų pacientų, kuriems yra rizikos veiksnių dėl inkstų funkcijos sutrikimo. Jei nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, turi būti skiriamas reikiamas gydymas laikantis standartinių gydymo rekomendacijų.

Vaikų populiacija

Gauta pranešimų apie mažiems ir vyresniems vaikams, vartojusiems imatinibą, augimo sulėtėjimą. Ilgalaikis poveikis vaikų augimui, ilgai gydant imatinibu, nežinomas. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali **didinti** imatinibo koncentraciją plazmoje

Medžiagos, kurios slopina citochromo P450 izofermento CYP3A4 aktyvumą (pvz., proteazės inhibitoriai, tokie kaip indinaviras, lopinaviras/ritonaviras, ritonaviras, sakvinaviras, telapreviras, nelfinaviras, bocepreviras; priešgrybeliniai azolo dariniai, įskaitant ketokonazolą, itraconazolą, posakonazolą, vorikonazolą; tam tikri makrolidai, tokie kaip eritromicinas, klaritromicinas ir telitromicinas), gali slopinti imatinibo metabolizmą ir padidinti jo koncentraciją. Nustatyta reikšmingai padidėjusi imatinibo ekspozicija (vidutinė imatinibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 26 % ir 40 %) sveikiems savanoriams, kurie kartu vartojo vienkartinę ketokonazolio (CYP3A4 inhibitoriaus) dozę. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibas skiriama kartu su CYP3A4 šeimos inhibitoriais.

Veikliosios medžiagos, kurios gali **mažinti** imatinibo koncentraciją plazmoje

Medžiagos, kurios indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, rifampicinas, fenobarbitalis, fosfenitoinas, primidonas ar *Hypericum perforatum*, t.y. jonažolė), gali reikšmingai sumažinti imatinibo ekspoziciją ir padidinti nesėkmingo gydymo tikimybę. Po iš pradžių skirto gydymo daugkartinėmis rifampicino 600 mg dozėmis, suvartojus vienkartinę 400 mg imatinibo dozę, imatinibo C_{max} ir AUC(0-∞) sumažėjo atitinkamai 54 % ir 74 % lyginant su atitinkamais duomenimis be rifampicino vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti imatinibą skyrus piktybinėmis gliomomis sergantiems pacientams, vartojusiems fermentus indukuojančius vaistus nuo epilepsijos (FIVNE), pavyzdžiui, karbamazepiną, oksakarbazepiną ir fenitoiną. Lyginant su FIVNE nevartojusiais pacientais, vartojant FIVNE, plotas po imatinibo koncentracijos plazmoje kreive AUC sumažėjo 73 %. Reikia vengti imatinibą vartoti kartu su rifampicinu ar kitais stipriais CYP3A4 induktoriais.

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti imatinibas

Imatinibas padidina simvastatino (CYP3A4 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 2 kartus ir 3,5 karto. Tai

rodo, kad imatinibas slopina CYP3A4. Todėl būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibovartojama kartu su CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platumas (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, terfenadinu, borteomibu, docetakseliu ir chinidinu). Imatinibas gali padidinti kitų CYP3A4 metabolizuojamų vaistų (pvz., triazolo grupės benzodiazepinų, dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatorių, tam tikrų HMG-KoA reduktazės inhibitorių, t.y. statinų, ir kt.) koncentraciją plazmoje.

Dėl žinomos padidėjusios kraujavimo rizikos, siejamos su imatinibo vartojimu (t.y., hemoragijos), pacientams, kuriuos reikia gydyti antikoaguliantais, vietoj kumarino darinių, tokių kaip varfarinas, reikėtų skirti mažos molekulinės masės ar standartinio heparino.

In vitro imatinibas slopina citochromo P450 izofermento CYP2D6 aktyvumą, kai jo koncentracija yra panaši į tą, kuri veikia CYP3A4 aktyvumą. Imatinibas, vartojant jį 400 mg dozėje du kartus per parą, slopina metaprololio metabolizmą CYP2D6 fermentų sistemoje, kai metaprololio C_{max} ir AUC padidėjo maždaug 23 % (90 % PI [1,16-1,30]). Kai imatinibas yra vartojamas kartu su CYP2D6 substratais, dozės koreguoti nereikėtų, tačiau būtina laikytis atsargumo priemonių, kai skiriami siauro terapeutinio lango CYP2D6 substratai, tokie kaip metoprololis. Metoprololiu gydomus pacientus patariama atidžiai stebėti.

In vitro imatinibas slopina paracetamolio O-gliukuroninimą, kai K_i vertė yra 58,5 mikromol/l. Po vartojimo imatinibo 400 mg ir paracetamolio 1000 mg *in vivo* tokio slopinimo nustatyta. Dėl didesnių imatinibo ir paracetamolio dozių vartojimo tyrimų neatlikta.

Todėl reikia atsargiai vartoti dideles imatinibo dozes kartu su paracetamoliu.

Pacientams, gydomiems levotiroksinu po skydliaukės pašalinimo ir kartu skiriant imatinibą, gali sumažėti levotiroksino kiekis plazmoje (žr. 4.4 skyrių), todėl rekomenduojamos atsargumo priemonės. Vis dėlto stebėtos sąveikos mechanizmas iki šiol nežinomas.

Yra klinikinės patirties kartu vartojant imatinibą ir chemoterapiją pacientų, sergančių Ph⁺ ŪLL, tarpe (žr. 5.1 skyrių), bet vaisto-vaisto sąveikos tarp imatinibo ir chemoterapijos kontrolės nėra gerai aprašytos. Imatinibo sukeliama nepageidaujama reiškiniai, pvz., hepatotoksiškumas, kaulų čiulpų supresijos arba kitų, gali daugėti ir pranešta, kad kartu vartojant L-asparaginazės, gali padidėti hepatotoksiškumas (žr. 4.8 skyrių). Todėl, kartu su imatinibu vartojant kitų vaistų, reikia specialių atsargumo priemonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti, kad gydymo metu jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistiniame preparate patekus į rinką gauta pranešimų apie imatinibą vartojusioms moterims pasireiškusius spontaninių abortų atvejus ir įgimtas kūdikių anomalijas. Tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), todėl galimas pavojus vaisiui nežinomas. Imatinibo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Nėščiąją, kuriai skiriama vaisto, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Yra mažai duomenų apie imatinibo išsiskirimą į motinos pieną. Abi žindančių moterų studijos parodė, kad tiek imatinibo, tiek jo aktyvaus metabolito gali išsiskirti į žindyvės pieną. Nustatyta, kad imatinibo ir jo metabolito koncentracijų piene ir kraujo plazmoje santykis, vienai pacientei tenka, atitinkamai, 0,5 ir 0,9; tai rodo, kad į pieną daugiau išsiskiria vaisto metabolito. Atsižvelgiant į suminę imatinibo ir jo

metabolito koncentraciją bei didžiausią kūdikio suvartojamą pieno kiekį per parą, tikėtina, kad bendroji ekspozicija galėtų būti nedidelė (~10 % terapinės dozės). Tačiau, kadangi nedidelės imatinibo dozės poveikis kūdikiui nežinomas, imatinibo vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu, žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų, imatinibą skiriant pacientams, taigi vaisto poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo ištirtas. Dėl gydymo imatinibu poveikio vaisingumui, pacientams reikėtų pasitarti su gydytoju.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams reikia nurodyti, kad vartojant imatinibą gali būti nepageidaujamų reiškinių, pvz., galvos svaigimas, neryškus matymas ar mieguistumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus būtina laikytis atsargumo priemonių.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pacientams, sergantiems piktybiniais navikais, gali būti kitų sveikatos būklių, dėl kurių sunkiau nustatyti nepageidaujamų reiškinių priežastis dėl įvairių simptomų, susijusių su esančia liga, jos progresavimu ir dėl kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Klinikinių LML tyrimų metu dėl nepageidaujamų su vaistu susijusių reakcijų vaisto vartojimą teko nutraukti 2,4 % pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota liga, 4 % pacientų, kuriems buvo vėlyvoji lėtinė ligos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu, 4 % – kuriems buvo akceleracijos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu ir 5 % – kuriems buvo blastinė krizė po nesėkmingo gydymo interferonu. VTSN tyrimų metu dėl vaisto sukeltų nepageidaujamų reakcijų vaistą teko nutraukti 4 % pacientų.

Visomis minėtomis ligomis sergantiems pacientams nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus dvi išimtis. Sergant LML, dažniau stebėta mielosupresija, galinti priklausyti nuo esančios ligos. Klinikinio tyrimo duomenimis, iš jame dalyvavusių pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, 7 (5 %) pacientams buvo: CTC 3/4 laipsnio kraujavimas iš virškinimo trakto (3 pacientams), vidunavikinis kraujavimas (3 pacientams) ar abu požymiai (1 pacientui). Virškinimo trakte gali kraujuoti iš naviko (žr. 4.4 skyrių). Retkarčiais kraujavimas iš virškinimo trakto ar naviko gali būti mirtinas. Dažniausi (≥ 10 %) su vaistu susiję nepageidaujami reiškiniai abiem ligomis sergantiems pacientams buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, raumenų mėšlungis ir bėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau retai šios edemos būna sunkios, jas galima koreguoti diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibą kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, stebėtas laikinas toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs transaminazių aktyvumo padidėjimu ir hiperbilirubinemija. Atsižvelgiant į ribotus saugumo duomenis, iki šiol vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis atitinka žinomus saugumo savybių duomenis Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems. Duomenys apie saugumo savybes Ph+ ŪLL sergantiems vaikams yra labai riboti, vis dėlto naujų nerimą keliančių saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Įvairios nepageidaujamos reakcijos, pvz., skystis pleuros ertmėje, ascitas, plaučių edema ar greitai didėjantis kūno svoris su paviršine edema ar be jos, gali būti bendrai vadinamos “skysčių susilaikymu”. Šias reakcijas galima gydyti laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą ir diuretikais, ir kitomis tinkamomis pagalbos priemonėmis. Tačiau kai kurie šių reiškinių gali būti sunkūs ir grėsti gyvybei. Keli pacientai, kuriems buvo blastinė krizė, mirė. Jų ligos istorija buvo sudėtinė: skystis pleuros ertmėje, stazinis širdies nepakankamumas ir inkstų nepakankamumas. Vaikų klinikinių tyrimų metu ypatingų saugumo reiškinių nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dažniau negu pavieniais atvejais, išvardytos žemiau pagal organų sistemas ir dažnį. Nepageidaujamų reiškinių dažnis nurodomas naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas pagal pasireiškimo dažnumą. Dažniausiai pasireiškusieji pateikti pirmiausiai.

1 lentelėje išvardintos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimo dažnumas.

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Infekcijos ir infestacijos	
Nedažnos:	Herpes zoster, herpes simplex, nosiaryklės uždegimas, pneumonija ¹ , sinusitas, puriojo ląstelių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas, sepsis
Retos:	Grybelinė infekcija
Dažnis nežinomas:	Hepatito B reaktyvacija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Retos:	Auglio irimo sindromas
Dažnis nežinomas:	Naviko kraujosruva/naviko nekrozė*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas:	Anafilaksinis šokas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnos:	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
Dažnos:	Pancitopenija, febrili neutropenija
Nedažnos:	Trombocitopenija, limfocitopenija, kaulų čiulpų slopinimas, eozinofilija, limfadenopatija
Retos:	Hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnos:	Anoreksija
Nedažnos:	Hipokalemija, padidėjęs apetitas, hipofosfatemija, sumažėjęs apetitas, dehidracija, podagra, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
Retos:	Hiperkalemija, hipomagnemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnos:	Nemiga
Nedažnos:	Depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nerimas
Retos:	Sumišimo būklė
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnos:	Galvos skausmas ²
Dažnos:	Galvos svaigimas, parestezija, sutrikęs skonio jutimas, hipoestezija
Nedažnos:	Migrena, mieguistumas, sinkopė, periferinė neuropatija, atminties sutrikimai, išialgija, neramių kojų sindromas, tremoras, smegenų kraujosruvos
Retos:	Padidėjęs intrakranijinis spaudimas, traukuliai, regos nervo uždegimas
Dažnis nežinomas:	Smegenų edema*
Akių sutrikimai	
Dažnos:	Akių vokų edema, padidėjęs ašarojimas, junginės kraujosruvos, konjunktyvitas, akių sausmė, neryškus matymas

<i>Nedažnos:</i>	Akių dirginimas, akių skausmas, akiduobės edema, odenos kraujosruvos, tinklainės kraujosruvos, blefaritas, geltonosios dėmės edema
<i>Retos:</i>	Katarakta, glaukoma, regos nervo disko edema
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Stiklakūnio kraujosruva*
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Svaigulys, užimas ausyse, apkurtimas
Širdies sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Stiprus ir greitas širdies plakimas, tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas ³ , plaučių edema
<i>Retos:</i>	Aritmija, prieširdžių virpėjimas, širdies sustojimas, miokardo infarktas, krūtinės angina, skystis perikarde
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Perikarditas*, širdies tamponada*
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Raudonis, hemoragija
<i>Nedažnos:</i>	Hipertenzija, hematoma, subdurinė hematoma, periferinis šalimas, hipotenzija, Reino fenomenas
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Trombozė/embolija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys
<i>Nedažnos:</i>	Skystis pleuros ertmėje ⁵ , ryklės ir gerklų skausmas, faringitas
<i>Retos:</i>	Pleuritinis skausmas, plaučių fibrozė, plaučių hipertenzija, kraujavimas iš plaučių
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Ūminis kvėpavimo nepakankamumas ¹¹ *, intersticinė plaučių liga*
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, dispepsija, pilvo skausmas ⁶
<i>Dažnos:</i>	Dujų susikaupimas žarnyne, pilvo pūtimas, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastritas
<i>Nedažnos:</i>	Stomatitas, burnos išopėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ , raugulys, melena, ezofagitas, ascitas, skrandžio opa, hematemėzė, lūpos uždegimas, disfagija, pankreatitas
<i>Retos:</i>	Kolitas, žarnų nepraeinamumas, uždegiminė žarnų liga
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Žarnų nepraeinamumas/žarnų obstrukcija*, virškinimo trakto perforacija*, divertikulitas*, priedažio kraujagyslių išsiplėtimas (GAVE)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija
<i>Nedažnos:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitas, gelta
<i>Retos:</i>	Kepenų nepakankamumas ⁸ , kepenų nekrozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Edema apie akis, dermatitas/egzema/bėrimas
<i>Dažnos:</i>	Niežulys, veido edema, sausa oda, eritema, alopecija, naktinis prakaitavimas, fotosensibilizacijos reakcija
<i>Nedažnos:</i>	Pustulinis bėrimas, sumušimas, padidėjęs prakaitavimas, dilgėlinė, ekchimozė, padidėjęs polinkis į mėlynės, sumažėjęs plaukuotumas, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis dermatitas, nagų lūžinėjimas, folikulitas, petechijos, psoriazė, purpura, odos hiperpigmentacija, pūslinis bėrimas
<i>Retos:</i>	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Sweet sindromas), nagų spalvos pakitimas, angioneurozinė edema, pūslelinis bėrimas, daugiaformė eritema, leukocitoklastinis vaskulitas, Stevens-Johnson sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ÜGEP)

<i>Dažnis nežinomas:</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas*, lichenoidinė keratozė*, plokščioji kerpligė*, toksinė epidermio nekrozė*, medikamentinis išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>DRESS</i>)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Raumenų spazmas ir mėšlungis, skeleto ir raumenų skausmas, taip pat mialgija, artralgija, kaulų skausmas ⁹
<i>Dažnos:</i>	Sąnarių tinimas
<i>Nedažnos:</i>	Sąnarių ir raumenų sąstingis
<i>Retos:</i>	Raumenų silpnumas, artritas, rabdomiolizė ar miopatija
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Nevaskulinė nekrozė/šlaunikaulio galvutės nekrozė*, vaikų augimo sulėtėjimas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Inkstų skausmas, hematurija, ūminis inkstų nepakankamumas, padažnėjęs šlapinimasis
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Lėtinis inkstų nepakankamumas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Ginekomastija, erekcijos sutrikimas, menoragija, menstruacijų ciklo sutrikimas, lytinė disfunkcija, spenelio skausmas, krūtų padidėjimas, kapšelio edema
<i>Retos:</i>	Geltonkūnio hemoragija ar hemoraginė kiaušidžių cista
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Skysčių susilaikymas ir edema, nuovargis
<i>Dažnos:</i>	Silpnumas, karščiavimas, odos vandinė, šaltkrėtis, sąstingis
<i>Nedažnos:</i>	Skausmas krūtinėje, bloga savijauta
Tyrimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Padidėjęs kūno svoris
<i>Dažnos:</i>	Sumažėjęs kūno svoris
<i>Nedažnos:</i>	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi laktatdehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje
<i>Retos:</i>	Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje

* Šių reakcijų tipai daugiausiai registruoti po imatinibo pateikimo į rinką. Tai nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta spontaniškuose pranešimuose, taip pat sunkūs nepageidaujami reiškiniai, stebėti tebevykstančių tyrimų, išplėstinių gydymo programų, klinikinių farmakologinių tyrimų ir bandomųjų nepatvirtintų indikacijų tyrimų metu. Kadangi šios reakcijos registruotos neaiškaus dydžio populiacijoje, ne visuomet galima patikimai įvertinti jų dažnumą arba nustatyti priežastinį ryšį su imatinibo ekspozicija.

- 1 Pneumonija dažniausiai registruota pacientams, kuriems buvo transformuota LML, ir pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 2 Galvos skausmas dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 3 Vertinant pagal pacientų metus (angl. patient-years), kardiologiniai reiškiniai, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, dažniau stebėti pacientams, kuriems buvo transformuota LML, nei pacientams, sergantiems lėtine LML.
- 4 Raudonis dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN, o kraujavimas (hematoma, hemoragija) – pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK).
- 5 Skystis pleuros ertmėje dažniau registruotas pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK), nei pacientams, sergantiems lėtine LML.
- 6+7 Pilvo skausmas ir kraujavimas iš virškinimo trakto dažniausiai stebėtas pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 8 Registruoti keli mirtini kepenų nepakankamumo ir kepenų nekrozės atvejai.
- 9 Po imatiniboregistracijos, gauta pranešimų apie skeleto ir raumenų skausmo atvejus

- pacientams, kurie pastebėti gydymo imatinibu metu arba po jo vartojimo nutraukimo.
- 10 Skeleto ir raumenų skausmas bei susiję reiškiniai dažniau stebėti pacientams, sergantiems LML, nei pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 11 Buvo praneštas apie mirties atvejus pacientams, kuriems yra progresavusi liga, sunkių infekcijų, sunki neutropenija ir kitų sunkių gretutinių ligų.

Pakitę laboratoriniai testai

Hematologija

Visų tyrimų metu LML sergantiems pacientams stebėta citopenija, ypač neutropenija ir trombocitopenija, dažniau vartojant dideles ≥ 750 mg dozes (I fazės tyrimas). Tačiau citopenijos aiškiai priklauso nuo ligos stadijos, III-IV laipsnio neutropenija ($ANS < 1,0 \times 10^9/l$) ir trombocitopenija (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$) buvo 4–6 kartus dažniau nustatyta pacientams, kuriems buvo blastinė krizė ar akceleracijos fazė (neutropenija ir trombocitopenija atitinkamai 59–64 % ir 44–63 %), lyginant su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota lėtinė LML fazė (16,7 % neutropenija ir 8,9 % trombocitopenija). Naujai diagnozuotos lėtinės LML fazės metu IV laipsnio neutropenija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) ir trombocitopenija (trombocitų $< 50 \times 10^9/l$) stebėta atitinkamai 3,6 % ir < 1 % pacientų. Vidurinė neutropenijos ir trombocitopenijos epizodų trukmė paprastai yra atitinkamai 2–3 savaitės ir 3–4 savaitės. Šiuos reiškinius dažniausiai galima kontroliuoti sumažinus imatinibo dozę ar laikinai jį nutraukus, tačiau retai tenka gydymą visiškai nutraukti. Vaikų, sergančių LML, tarpe dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis buvo III-IV laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Paprastai jos pasireiškė per pirmus gydymo mėnesius.

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, III-IV laipsnio anemija pasitaikė atitinkamai 5,4 % ir 0,7 %. Ji gali būti susijusi su virškinimo trakto ir vidunavikiniu kraujavimu, bent jau kai kuriems pacientams. III-IV laipsnio neutropenija stebėta atitinkamai 7,5 % ir 2,7 % pacientų, o III laipsnio trombocitopenija – 0,7 % pacientų. Nė vienam pacientui nepasireiškė IV laipsnio trombocitopenija. Leukocitų (baltųjų kraujo kūnelių, BKK) ir neutrofilų daugiausia sumažėjo per pirmąsias šešias gydymo savaites, paskui jų kiekis santykinai nekito.

Biochemija

LML sergantiems pacientams stebėta labai padidėjusi transaminazių (< 5 %) ar bilirubino (< 1 %) koncentracija, kuri paprastai sumažėdavo sumažinus dozę ar laikinai nutraukus gydymą (šių epizodų trukmės mediana buvo maždaug viena savaitė). Dėl pakitusių kepenų funkcijos laboratorinių rodiklių gydymą visiškai reikėjo nutraukti mažiau kaip 1 % LML sirgusių pacientų. 6,8 % VTSN sergančių pacientų (tyrimas B2222) buvo stebėtas 3 ar 4 laipsnio ALT (alanino aminotransferazių) koncentracijos padidėjimas ir 4,8 % - 3 ar 4 laipsnio AST (aspartataminotransferazių) padidėjimas. Bilirubino koncentracija didėjo mažiau kaip 3 %.

Pasitaikė citolizinio bei cholestazinio hepatito ir kepenų nepakankamumo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (vienam pacientui – vartojusiam didelę paracetamolio dozę).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta kad hepatito B reaktyvacijos atvejai buvo susiję su BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimu. Kai kuriais atvejais tai sukėlė ūminį kepenų nepakankamumą arba žaibinį hepatitą, dėl kurio pacientui teko persodinti kepenis arba pacientas mirė (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didesnės dozės nei rekomenduojama terapinė dozė vartojimo patirties yra nedaug. Pavienių pranešimų metu ir literatūros šaltiniuose registruoti pavieniai imatinibo perdozavimo atvejai. Perdozavusį vaisto pacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė “pagerėjo” arba jie “pasveiko”. Perdozavus skirtingų vaisto dozių, pranešta apie pasireiškusius toliau išvardytus reiškinius.

Suaugusiųjų populiacija

Išgėrus 1200 mg-1600 mg dozę (vartojimo trukmė buvo nuo 1 iki 10 dienų), pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas, bėrimas, eritema, edema, patinimas, nuovargis, raumenų spazmai, trombocitopenija, pancitopenija, pilvo skausmas, galvos skausmas, sumažėjęs apetitas. Išgėrus 1800 mg-3200 mg dozę (daugiausia po 3200 mg per parą 6 dienas), pasireiškė silpnumas, raumenų skausmas, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi bilirubino koncentracija, virškinimo trakto skausmas. Išgėrus 6400 mg (vienkartinę dozę): literatūros šaltiniuose pranešta apie vieną tokį atvejį, kai vienam pacientui pasireiškė pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, veido patinimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius kraujyje, padidėjusi transaminazių koncentracija. Išgėrus 8 -10 g (vienkartinę dozę), pranešta apie pasireiškusį vėmimą ir virškinimo trakto skausmą.

Vaikų populiacija

Vienam 3 metų berniukui, kuris išgėrė vienkartinę 400 mg dozę, pasireiškė vėmimas, viduriavimas ir anoreksija, o kitam 3 metų berniukui, kuris išgėrė vienkartinę 980 mg dozę, sumažėjo leukocitų skaičius kraujyje ir pasireiškė viduriavimas.

Pacientą, perdozavusį vaisto, reikia stebėti ir taikyti atitinkamas pagalbinio gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE01

Veikimo mechanizmas

Imatinibas yra nedidelė baltymo tirozino kinazės inhibitoriaus molekulė, kuri stipriai slopina Bcr-Abl tirozino kinazės (TK) aktyvumą, taip pat keletą TK receptorių aktyvumą: Kit, c-Kit proto-onkogeną koduojančio kamieninių ląstelių faktoriaus (angl. *stem cell factor* – SCF) receptorių, diskoidino domeno receptorių (DDR1 ir DDR2), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (angl. *colony stimulating factor receptor* – CSF-1R) bei trombocituose esančius augimo faktoriaus receptorių alfa ir beta (angl. *platelet-derived growth factor receptors* – PDGFR-*alpha*, PDGFR-*beta*). Imatinibas taip pat gali slopinti ląstelių procesus, kuriuos skatina šių receptorių kinazių aktyvinimas.

Farmakodinaminis poveikis

Imatinibas yra proteintirozinkinazės inhibitorius, kuris *in vitro*, ląstelės lygmenyje ir *in vivo* stipriai slopina Bcr-Abl tirozinkinazę. Junginys selektyviai slopina proliferaciją ir indukuoja apoptozę Bcr-Abl teigiamose ląstelių eilėse, taip pat šviežioje leukeminėse ląstelėse, gautose iš *Philadelphia* chromosomai teigiamų LML ir ūmine limfoblastine leukemija (ÜLL) sergančių pacientų.

In vivo gyvūnų modelyje su Bcr-Abl teigiamomis naviko ląstelėmis junginiui (monoterapijoje) būdingas antinavikinis aktyvumas.

Imatinibas taip pat yra trombocitų kilmės augimo faktoriaus (platelet-derived growth factor, PDGF) tirozinkinazių receptorių, PDGF-R, kamieninių ląstelių faktoriaus (stem cell factor, SCF), c-Kit

inhibitorius. Jis slopina PDGF ir SCF medijuojamus ląstelių procesus. In vitro imatinibas slopina proliferaciją ir indukuoja virškinimo trakto stromos naviko (VTSN) ląstelių, kurios ekspresuoja aktyvintą kit mutaciją, apoptozę. MDS/MPL, HES/LEL ir DFSP patogenezėje svarbus PDGF receptorių ar Abl baltymo tirozino kinazės aktyvavimas, kurį gali skatinti jungimasis su įvairiais baltymais ar PDGF gamyba. Imatinibas slopina sutrikusio PDGFR ir Abl kinazės aktyvumo sukeltą signalo perdavimą ir ląstelių dauginimąsi.

Klinikiniai lėtinės mieloleukemijos tyrimai

Imatinibo veiksmingumas nustatomas bendra hematologinio ir citogenetinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, įrodančių klinikinę naudą, t.y., nuo ligos priklausomų požymių išnykimą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, neatlikta.

Atlikti trys dideli tarptautiniai, atviri, nekontroliuojami II fazės tyrimai pacientams, kuriems buvo *Philadelphia* chromosomai teigiamos (Ph+) LML blastinė fazė. Be to, vaikai buvo gydomi dviejų I fazės tyrimų ir vieno II fazės tyrimo metu.

38-40 % visuose tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo ≥ 60 metų ir 10-12 % pacientų buvo ≥ 70 metų.

Mieloblastinė krizė. Tyrime dalyvavo 260 pacientų, kuriems buvo mieloblastinė krizė. 95 (37 %) pacientai anksčiau gavo chemoterapiją dėl akceleracijos fazės ar blastinės krizės ("anksčiau gydyti pacientai") ir 165 (63 %) negydyti ("negydyti pacientai"). Pirmieji 37 pacientai pradėti gydyti 400 mg doze. Paskui protokolai buvo papildyti, kad galima būtų skirti didesnę dozę, taigi kiti 223 pacientai buvo pradėti gydyti 600 mg doze.

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visišku hematologiniu atsaku, bet ne leukemijos požymiais (t.y. blastų klirensas iš kaulų čiulpų ir kraujo, tačiau visiškai neatsistatant periferiniam kraujui, kaip būdinga visiškam atsakui) ar grįžimu į lėtinę LML fazę. Šio tyrimo metu hematologinis atsakas gautas 31 % pacientų (36 % – anksčiau negydytiems ir 22 % – anksčiau gydytiems). Atsako dažnis taip pat buvo didesnis pacientams, gydytiems 600 mg doze (33 %), lyginant su gydytais 400 mg doze (16 %, $p=0,0220$). Nustatyta vidutinė anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų pacientų išgyvenamumo trukmė buvo atitinkamai 7,7 mėn. ir 4,7 mėn.

Limfoblastinė krizė. Nedaug ($n=10$) pacientų buvo įtraukta į I fazės tyrimą. Hematologinio atsako dažnis buvo 70 %, jo trukmė – 2–3 mėnesiai.

2 lentelė LML tyrimų suaugusiųjų tarpe atsakas

	Tyrimas 0102 38 mėnesių duomenys Mieloblastinė krizė ($n=260$)
	% pacientų (PI ₉₅ %)
Hematologinis atsakas ¹	31 % (25,2–36,8)
Visiškas hematologinis atsakas (VHA)	8 %
Išnykusi leukemija (NEL)	5 %
Grįžimas į lėtinę fazę (GLF)	18 %
Didysis citogenetinis atsakas ²	15 % (11,2–20,4)
Visiškas	7 %
(Patvirtintas ³) [95 % PI]	(2 %) [0,6–4,4]
Dalinis	8 %

¹ Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai turi būti patvirtinti po ≥ 4 savaitių): VHA: tyrimuose 0102 [$ANS \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų $\geq 100 \times 10^9/l$, nėra blastų kraujyje, blastų $< 5 \%$ kaulų čiulpuose, nėra ekstramedulinės ligos] NEL Tokie pat kriterijai kaip VHA bet $ANS \geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 20 \times 10^9/l$ GLF $< 15 \%$ blastų KČ ir PK, $< 30\%$ blastų+promyelocytų KČ ir PK, $< 20\%$ bazofilų PK, nėra kitos ekstramedulinės ligos, išskyrus blužnies ir kepenų KČ = kaulų čiulpai, PK = periferinis kraujas ² Citogenetinio atsako kriterijai: Didįjį atsaką sudaro visiškas ir dalinis atsakas: visiškas (0 % Ph+ metafazių), dalinis (1–35 %) ³ Visiškas citogenetinis atsakas patvirtinamas antrą kartą citogenetiškai vertinant kaulų čiulpus praėjus

Vaikai ir paaugliai. Iš viso 26 jaunesni kaip 18 metų vaikai, kuriems buvo lėtinė LML fazė (n=11) ar LML blastinė krizė, ar Ph+ ūminė leukemija (n=15), buvo įtraukti į dozės didinimo I fazės tyrimą. Tai buvo intensyviai gydyti vaikai: 46 % – buvo transplantuoti kaulų čiulpai, 73 % – buvo gavę kelių vaistų chemoterapiją. Pacientams buvo skirta imatinibo po 260 mg/m² per parą (n=5), 340 mg/m² per parą (n=9), 440 mg/m² per parą (n=7), 570 mg/m² per parą (n=5). Iš 9 pacientų, kuriems buvo lėtinė LML fazė ir prieinami citogenetiniai rodikliai, 4 (44 %) ir 3 (33 %) buvo gautas atitinkamai visiškas ir dalinis citogenetinis atsakas, MCyR dažnis – 77 %.

II fazės atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas, sergantis naujai diagnozuota ir negydyta lėtinės fazės LML. Pacientai buvo gydomi imatinibo 340 mg/m² doze be pertraukų, nes nebuvo dozės ribojančio nepageidaujamo poveikio. Gydymas imatinibu sukėlė greitą atsaką vaikų, sergančių naujai diagnozuota LML su 78 % VHA, tarpe po 8 gydymo savaitių. Aukštas VHA lygis yra susijęs su išsivysčiusiu 65 % visišku citogenetiniu atsaku (CCyR), kuris lygintinas su duomenimis suaugusiųjų tarpe. Be to, buvo stebimas 16 % dalinis citogenetinis atsakas (PCyR), kai MCyR dažnis – 81 %. Daugumai pacientų, pasiekusių CCyR, tarp 3 ir 10 mėnesių išsivystė CCyR su atsako trukmės mediana, remiantis Kaplan-Meier 5,6 mėnesių išgyvenamumo rodikliu.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti imatinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, sergantiems *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl translokacija) teigiama lėtine mieloleukemija (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Klinikiniai Ph+ ŪLL tyrimai

Pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL: Kontroluojamo (ADE10) tyrimo metu, kuriame imatinibas buvo lygintas su pradine chemoterapija penkiasdešimt penkiems 55 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozė nustatyta pirmą kartą, vartojant vieną imatinibą buvo gautas reikšmingai didesnis pilno hematologinio atsako dažnis lyginant su chemoterapiją gavusiais (96,3 % lyginant su 50 %; p=0,0001). Kai pacientams, kuriems nebuvo gautas atsakas ar gautas silpnas atsakas, buvo paskirtas pagalbinis gydymas imatinibu, pilnas hematologinis atsakas buvo gautas 9 pacientams (81,8 %) iš 11. Šis klinikinis efektas buvo susijęs su didesniu bcr-abl transkriptų sumažėjimu po 2 gydymo savaitių imatinibą vartojusių pacientų grupėje (p=0,02) lyginant su chemoterapiją gavusiais. Po pradinio gydymo visi pacientai gavo imatinibą bei papildomą chemoterapiją (žr. 3 lentelę), po 8 savaitių bcr-abl transkriptų kiekis buvo vienodas abiejose grupėse. Kaip ir tikėtasi planuojant tyrimą, skirtumo tarp remisijos trukmės, laiko be ligos ir gyvenimo trukmės nebuvo, nors pacientų, kuriems buvo pasiektas pilnas molekulinis atsakas ir išliko minimali liekamoji liga, buvo geresni ir remisijos trukmės (p=0,01) ir laiko be ligos (p=0,02) rezultatai.

Keturių nekontroliuojamų tyrimų (AAU02, ADE04, AJP01 ir AUS01), kuriuose dalyvavo 211 pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL, rezultatai atitinka aukščiau paminėto tyrimo rezultatus. Skiriant imatinibą kartu su pradine chemoterapija (žr. 3 lentelę) pilno hematologinio atsako dažnis buvo 93 % (147 iš 158 pacientų, kuriuos buvo galima vertinti), o didžiojo citogenetinio atsako dažnis buvo 90 % (19 iš 21 paciento, kuriuos buvo galima įvertinti). Pilno molekulinio atsako dažnis buvo 48 % (49 iš 102 pacientų, kuriuos buvo galima vertinti). Laikas be ligos (DSF) ir gyvenimo

trukmė (OS) pastoviai viršijo 1 metus ir buvo aukštesni kaip anksčiau nustatyti (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) dvejuose tyrimuose (AJP01 ir AUS01).

3 lentelė Chemoterapijos gydymas, taikomas kartu su imatinibu

ADE10 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3, 4, 5 dieną; MTX 12 mg intratekaliai, 1 dieną
Remisijos sukėlimas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 6-7 dieną, 13-16 dieną; VCR 1 mg i.v., 7, 14 dieną; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 valandos), 7, 8, 14, 15 dieną; CP 500 mg/m ² i.v. (1 valanda) 1 dieną; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22-25, 29-32 dienas
Konsoliduojantis gydymas I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 valandos), 1, 15 dieną; gerti 6-MP 25 mg/m ² , 1-20 dieną
Konsoliduojantis gydymas II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas
AAU02 tyrimas	
Pradinis gydymas (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicinas 30 mg/m ² i.v., 1-3 dienas, 15-16 dienas; VCR bendra dozė 2 mg i.v., 1, 8, 15, 22 dieną; CP 750 mg/m ² i.v., 1, 8 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-7, 15-21 dienas; gerti IDA 9 mg/m ² , 1-28 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; Ara-C 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną
Konsoliduojantis gydymas (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 valandos), 1-4 dienas; mitoksantronas 10 mg/m ² i.v. 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1 dieną
ADE04 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną
Pradinis gydymas I	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; VCR 2 mg i.v., 6, 13, 20 dieną; daunorubicinas 45 mg/m ² i.v., 6-7, 13-14 dieną
Pradinis gydymas II	CP 1 g/m ² i.v. (1 valanda), 26, 46 dieną; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 28-31, 35-38, 42-45 dienas; gerti 6-MP 60 mg/m ² , 26-46 dienas
Konsoliduojantis gydymas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; vindeziną 3 mg/m ² i.v., 1 dieną; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną; etopozidas 250 mg/m ² i.v. (1 valanda) 4-5 dienas; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 5 dieną
AJP01 tyrimas	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 valandos), 1 dieną; daunorubicinas 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-3 dienas; vinkristinas 1,3 mg/m ² i.v., 1, 8, 15, 21 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² /per parą

Konsoliduojantis gydymas	Pakaitinis chemoterapijos kursas: aukštos dozės chemoterapija su MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną, ir Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 valandų), 2-3 dieną, 4 kursus
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-5 dienas
AUS01 tyrimas	
Pradinis- konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 1-3 dienas; vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11 dieną; doksorubicinas 50 mg/m ² i.v. (24 valandos), 4 dieną; DEX 40 mg/per parą 1-4 dienas ir 11-14 dienas, keičiamas MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 valandos, 12 valandų), 2-3 dieną (iš viso 8 kursai)
Palaikomasis gydymas	VCR 2 mg i.v. kas mėnesį 13 mėnesių; gerti prednizoloną po 200 mg, 5 dienas per mėnesį 13 mėnesių
Visi gydymo režimai taikomi vartojant steroidų CNS ligų profilaktikai.	
Ara-C: citozino arabinozidas; CP: ciklofosfamidai; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną	

Vaikai ir paaugliai: Į atvirąjį, daugiacentrį, nuoseklių kohortų, ne atsitiktinių imčių, III fazės klinikinį tyrimą I2301 buvo įtraukta iš viso 93 vaikai, paaugliai ir jauni suaugę pacientai (nuo 1 iki 22 metų), kurie sirgo Ph+ ŪLL. Šio tyrimo metu pacientams po indukcinio gydymo buvo skiriamas imatinibas (po 340 mg/m² per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinibas buvo skiriamas netolygiai, skirtingose kohortose vaisto buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinibu (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinibo dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinibu kasdien nuo pat chemoterapijos kursų pradžios, 5-osios kohortos pacientų (n=50) 4 metų trukmės išgyvenamumo be recidyvų (angl. *event-free survival – EFS*) rodiklis pagerėjo, lyginant su istoriniais duomenimis (n=120), kai pastaruoju atveju pacientams buvo skiriama standartinė chemoterapija be imatinibo (atitinkamai 69,6 %, lyginant su 31,6 %). Tikėtinas 4 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodiklis 5-osios kohortos pacientams buvo 83,6 %, lyginant su 44,8 % istoriniais duomenimis. 20 iš 50 (40 %) 5-osios kohortos pacientų buvo atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

4 lentelė Chemoterapijos gydymas, skirtas kartu su imatinibu I2301 tyrimo metu

Konsoliduojančio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 1-5 dienos Ifosfamidai (1,8 g/m ² per parą, IV): 1-5 dienos MESNA (po 360 mg/m ² dozę q3h, 8 dozės per parą, IV): 1-5 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės IT Metotreksatas (dozė priklausomai nuo amžiaus): TIK 1-ąją dieną Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 8, 15 dienos
Konsoliduojančio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją dieną ARA-C (3 g/m ² dozė q12h x 4, IV): 2-ąją ir 3-iąją dienomis G-CSF (5 µg/kg, SC): 4-13 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės

Reindukcinio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienos DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m ² , IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 1 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m ² , IM): 44-ąją dieną
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienomis DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m ² , IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 2 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m ² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m ² , IM): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 1–4 ciklai	MTX (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1, 29 dienomis VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 8-28 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22 dienomis VP-16 (100 mg/m ² , IV): 29-33 dienos CPM (300 mg/m ² , IV): 29-33 dienos MESNA IV 29-33 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 34-43 dienos
Palaikomasis gydymas	Kaukolės švitinimas (tik 5-asis blokas)

(8 savaičių trukmės ciklai) 5-asis ciklas	12 Gy per 8 frakcijas visiems pacientams, kuriems nustatyta CNS1 ir CNS2 diagnozė 18 Gy per 10 frakcijų pacientams, kuriems nustatyta CNS3 diagnozė VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 11-56 dienos (neskirti 6-MP 6-10-ąją dienomis, kai taikomas kaukolės švitinimas, pradedant nuo pirmosios 5-ojo ciklo dienos. Pradėti skirti 6-MP pirmąją dieną po kaukolės švitinimo pabaigos.) Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis
Palaikomasis gydymas (8 savaičių trukmės ciklai) 6-12 ciklai	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 1-56 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis

G-CSF = granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, VP-16 = etoposidas, MTX = metotreksatas, IV = į veną, SC = po oda, IT = intratekaliai (į poveratinklinę ertmę), PO = per burną, IM = į raumenis, ARA-C = citarabinas, CPM = ciklofosfamidai, VCR = vinkristinas, DEX = deksametazonas, DAUN = daunorubicinas, 6-MP = 6-merkaptopurinas, E.Coli L-ASP = L-asparaginazė, PEG-ASP = PEG asparaginazė, MESNA= 2-merkaptopetano natrio sulfonatas, iii= arba kol MTX koncentracija bus < 0,1 µM, q6h = kas 6 valandas, Gy= Grėjus.

Atliktas AIT07 tyrimas – daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, II/III fazės tyrimas, į kurį buvo įtraukti 128 pacientai (nuo 1 iki < 18 metų); pacientams buvo skiriamas gydymas imatinibu kartu su chemoterapija. Šio tyrimo metu gauti saugumo duomenys, atrodo, atitinka imatinibo saugumo savybes skiriant Ph⁺ ŪLL sergantiems pacientams.

Recidyvavusi ar refrakterinė Ph⁺ ŪLL: 53 pacientams iš 411, kuriuos buvo galima vertinti dėl atsako, sergantiems recidyvuojančia ar refrakterine Ph⁺ ŪLL, vartojusiems vien tik imatinibą, hematologinio atsako dažnis buvo 30 % (pilno – 9 %), o didžiojo citogenetinio atsako dažnis buvo 23 %. (Reikia pažymėti, kad 353 pacientai iš 411, dalyvavo išplėstinėje gydymo programoje ir nebuvo renkami pirminiai jų atsako duomenys.) Laiko iki progresavimo mediana bendrojoje 411 pacientų, kuriems buvo recidyvavusi ar refrakterinė Ph⁺ ŪLL, populiacijoje buvo nuo 2,6 iki 3,1 mėnesių, o 401 paciento, kuriuos buvo galima įvertinti, gyvenimo trukmės mediana buvo nuo 4,9 iki 9 mėnesių. Duomenys buvo panašūs, kai analizė buvo pakartota įtraukiant tik 55 metų amžiaus ar vyresnius pacientus.

Klinikiniai MDS ir MPL tyrimai

Šių ligų gydymo imatinibu patirtis yra labai ribota ir remiasi hematologinio ir citogenetinio atsako dažniais. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, rodančių klinikinį pranašumą arba padidėjusį išgyvenamumą, neatlikta. Viename atviraime, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriama imatinibo efektyvumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymų tirozinkinazėmis, grupėms. Tyrime dalyvavo 7 pacientai, sergantys MDS/MPL, kurie buvo gydomi imatinibo 400 mg per parą doze. Trys pacientai pasiekė visišką hematologinį atsaką (VHA) ir vienas – dalinį hematologinį atsaką (DHA). Pradinio tyrimo metu trims iš keturių pacientų su nustatytais PDGFR genų pakitimais pasireiškė hematologinis atsakas (2 VHA ir 1 DHA). Šių pacientų amžius svyravo nuo 20 iki 72 metų.

Duomenų stebėjimo registro (L2401 tyrimo) pildymo metu buvo renkami ilgalaikio imatinibo saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, kuriems nustatyta mieloproliferacinių navikų ir PDGFR- β geno pakitimų bei kuriems buvo skiriamas gydymas imatinibu. Į šį registrą buvo įtraukti 23 pacientai, ir jiems skirtos imatinibo paros dozės mediana buvo 264 mg (svyravo nuo 100 mg iki 400 mg), o gydymo trukmės mediana buvo 7,2 metų (svyravo nuo 0,1 metų iki 12,7 metų). Kadangi tai buvo duomenų stebėjimo pobūdžio registras, hematologinio, citogenetinio ir molekulinio vertinimo

duomenys buvo žinomi, atitinkamai, 22, 9 ir 17 iš 23 įtrauktų pacientų. Atsargiai tariant, kad tiems pacientams, kurių duomenų neturima, gydymo atsako nebuvo gauta, atitinkamai, VHA buvo pasiektas 20 iš 23 (87 %) pacientų, CCyR atsakas pasiektas 9 iš 23 (39,1 %) pacientų, o molekulinis atsakas – 11 iš 23 (47,8 %) pacientų. Kai atsako dažnis buvo apskaičiuotas tiems pacientams, kuriems buvo žinomas bent vienas pagrįstas įvertinimas, VHA, CCyR ir molekulinio atsakų dažniai, atitinkamai, buvo 20 iš 22 (90,9 %), 9 iš 9 (100 %) ir 11 iš 17 (64,7 %).

Be to, kiti 24 pacientai, sergantys MDS/MPL, buvo aprašyti 13 straipsnių. 21 pacientas buvo gydomas imatinibo 400 mg doze, kiti 3 pacientai gavo mažesnes dozes. Vienuolikai pacientų buvo nustatyti PDGF genų pakitimai, 9 iš jų pasiekė VHA ir 1 DHA. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 79 metų. Remiantis atnaujinta informacija apie 6 iš 11 pacientų nesename straipsnyje, paaiškėjo, jog jiems visiems citogenetinė remisija išliko (trukmė 32-38 mėnesiai). Tame pačiame straipsnyje aprašomi 12 pacientų, sergančių MDS/MPL su PDGFR genų pakitimais (5 pacientai iš B2225 tyrimo) ilgalaikio stebėjimo duomenys. Šie pacientai gavo imatinibo vidutiniškai 47 mėnesius (ribos 24 dienos – 60 mėnesių). 6 iš šių pacientų dabar stebimi ilgiau kaip 4 metus. Vienuolika pacientų pasiekė greitą VHA; dešimčiai visiškai išnyko citogenetiniai pokyčiai ir patikrinus RT-PGR, sumažėjo arba išnyko susijungusių transkriptų. Hematologinis ir citogenetinis atsakai buvo atitinkamai pastovūs vidutiniškai 49 mėnesius (ribos 19-60) ir 47 mėnesius (ribos 16-59). Patvirtinus diagnozę, bendras išgyvenamumas yra 65 mėnesiai (ribos 25-234). Imatinibo paskyrimas pacientams be genetinių translokacijų bendrai pagerėjimo nesukėlė.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su MDS ir MPL sergančiais vaikais neatlikta. 4 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, sirgę su PDGFR genų pakitimais susijusiomis MDS/MPL. Šių pacientų amžius svyravo nuo 3 mėnesių iki 4 metų, jiems buvo skiriama 50 mg per parą imatinibo dozė arba nuo 92,5 mg/m² iki 340 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškas hematologinis atsakas, citogenetinis atsakas ir (arba) klinikinis atsakas.

Klinikiniai HES/LEL tyrimai

Viename atviraime, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas Imatinibo efektyvumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymų tirozinkinazėmis, grupėms. Šio tyrimo metu 14 pacientų, sergantys HES/LEL, buvo gydomi Imatinibo 100 mg – 1 000 mg dozėmis per parą. Kiti 162 pacientai, sergantys HES/LEL, aprašyti 35 atvejų pranešimuose ir atvejų serijose gavo 75 mg – 800 mg imatinibo per parą. 117 iš bendros 176 pacientų populiacijos buvo nustatyti citogenetiniai pokyčiai. 61 iš 117 šių pacientų nustatyta FIP1L1-PDGFR α lydimą kinazę. Be to, keturiems HES sergantiems pacientams buvo nustatyta teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą kinazę kituose 3 aprašytuose atvejuose. Visi 65 pacientai su teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą kinaze pasiekė pastovų VHA mėnesiams (nuo 1+ iki 44+ mėnesių, tikrinta pranešimo metu). Kaip pranešama naujame straipsnyje, 21 iš šių 65 pacientų taip pat pasiekė pilną molekulinę remisiją vidutiniškai stebint 28 mėnesius (13-67 mėnesius). Šių pacientų amžius svyravo nuo 25 iki 72 metų. Tyrėjų atvejų pranešimuose papildomai buvo pranešta apie simptomų ir kitus organų funkcijų sutrikimų pagerėjimus. Pagerėjimai buvo nustatyti širdies, nervų, odos/poodinio audinio, kvėpavimo/krūtinės/tarpuplaučio, griaučių/raumenu/jungiamojo audinio/kraujagyslių ir virškinimo trakto organų sistemose.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su HES/LEL sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose aprašyti 3 pacientai, sirgę su PDGFR genų pakitimais susijusiais HES ir LEL. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 metų iki 16 metų, jiems buvo skiriama 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą arba nuo 200 mg iki 400 mg per parą imatinibo dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškas hematologinis atsakas, visiškas citogenetinis atsakas ir (arba) visiškas molekulinis atsakas.

Klinikiniai pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, tyrimai

Vienas II fazės atviras, randomizuotas, nekontroliuojamas tarptautinis tyrimas buvo atliktas su pacientais, kuriems buvo nerezekuotinas ar metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN). Šiame tyrime dalyvavo 147 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti gerti po 400 mg arba po 600 mg vieną kartą per parą iki 36 mėn. Šių pacientų amžius buvo nuo 18 iki 83 metų, jiems buvo

nustatyta patologinė Kit+ piktybinio VTSN, kuris buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs, diagnozė. Rutiniškai buvo atliktas imunohistocheminis tyrimas su Kit antikūnais (A-4502, triušių polikloninis antiserumas, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) pagal avidino-biotino-peroksidazės komplekso metodo analizę po antigeno sugražinimo.

Svarbiausias veiksmingumo įrodymas – objektyvus atsako dažnis. Buvo reikalaujama naviką išmatuoti bent vienoje vietoje. Atsakas apibūdintas pagal *Southwestern Oncology Group (SWOG)* kriterijus. Duomenys pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė Geriausias naviko atsakas STIB2222 (VTSN) tyrimo metu

	Visos dozės (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Geriausias atsakas	
Visiškas atsakas	1 (0,7)
Dalinis atsakas	98 (66,7)
Stabili liga	23 (15,6)
Progresuojanti liga	18 (12,2)
Neįvertinama	5 (3,4)
Nežinoma	2 (1,4)

Dviejų dozių grupių atsako dažnis nesiskyrė. Preliminariais duomenimis, reikšmingam skaičiui pacientų, kurių liga buvo stabili, ilgiau gydant buvo gautas dalinis atsakas (stebėjimo periodo mediana 31 mėnesių). Atsako trukmės mediana buvo 13 savaičių (95 % PI 12–23). Periodo iki gydymo nesėkmės pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, mediana buvo 122 savaitės (95 % PI 106–147), o bendroje tyrimo populiacijoje ji buvo 84 savaitės (95 % PI 71–109). Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo gauta. Kaplan-Meier išgyvenamumo po 36 mėnesių stebėjimo periodo rodiklis buvo 68 %.

Dviejų klinikinių tyrimų metu (tyrimas B2222 ir tarpgrupinis tyrimas S0033) imatinibo paros dozė buvo padidinta iki 800 mg pacientams, kurių liga progresavo vartojant mažesnes 400 mg ar 600 mg paros dozes. Iki 800 mg paros dozė buvo padidinta iš viso 103 pacientams; 6 pacientams buvo gautas dalinis atsakas, 21 pacientui po dozės padidėjimo liga stabilizavosi, bendroji klinikinė nauda buvo 26 %. Remiantis turimais saugumo duomenimis, dozės didinimas nuo mažesnių 400 mg ar 600 mg dozių per parą iki 800 mg per parą imatinibo saugumo rodiklių, atrodo nepaveikė.

Klinikiniai adjuvantinio VTSN gydymo tyrimai

Pagalbiniam VTSN gydymui naudojamas imatinibas buvo tirtas daugiacentrio, dvigubai aklo, ilgalaikio gydymo, placebo kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (Z9001), kuriame dalyvavo 773 pacientai, metu. Šie pacientai buvo 18–91 metų amžiaus. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtinta pirminio VTSN su imunocheminiu būdu nustatyta Kit baltymo ekspresija diagnozė ir kurių naviko didžiausias matmuo buvo ≥ 3 cm bei kuriems prieš 14-70 dienų iki įtraukimo į tyrimą buvo atlikta radikali pirminio VTSN rezekcija. Po pirminio VTSN rezekcijos pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: imatinibo 400 mg per parą arba placebo grupes (gydymas buvo skiriamas vienerius metus).

Pirminė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. recurrence-free survival – RFS), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Imatinibas reikšmingai pailgino RFS rodiklį; 75 % pacientų, kuriems nepasireiškė ligos recidyvas 38 mėnesius, lyginant su 20 mėnesių laikotarpiu placebo grupėje (95 % PI, [30 - nevertintinas]; [14 - nevertintinas], atitinkamai); (rizikos santykis = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Vertinant po vienerių gydymo metų, bendrojo RFS rodiklis imatinibo grupėje buvo reikšmingai geresnis lyginant su placebo

grupe (atitinkamai 97,7 % ir 82,3 %; $p < 0,0001$). Taigi, ligos recidyvo atsiradimo rizika buvo sumažinta apytiksliai 89 %, lyginant su placebo (rizikos santykis = 0,113 [0,049-0,264]).

Pacientams po pirminio VTSN operacinio gydymo ligos recidyvo rizika buvo įvertinta retrospektyviai, remiantis toliau nurodytais prognostiniais veiksniais: naviko dydžiu, mitozės indeksu ir naviko lokalizacija. Mitozės indekso duomenys surinkti 556 pacientams iš 713 atrinktos gydymui (angl. intention-to-treat – ITT) populiacijos asmenų. Remiantis Jungtinių valstijų sveikatos nacionalinio instituto (United States National Institutes of Health - NIH) ir Ginkluotųjų pajėgų patologijos instituto (Armed Forces Institute of Pathology – AFIP) sudaryta rizikos klasifikacija, pacientų pogrupių analizės rezultatai pateikti 6 lentelėje. Žemos ir labai žemos rizikos grupėje vaistinio preparato naudos nepastebėta. Bendram išgyvenamumui naudos nepastebėta.

6 lentelė Z9001 klinikinio tyrimo RFS analizės pagal NIH ir AFIP rizikos klasifikacijas santrauka

Rizikos kriterijai	Rizikos lygis	Pacientų skaičius %	Atvejų skaičius/ Pacientų skaičius Imatinibas lyginant su placebo	Bendras rizikos santykis (95% PI) *	RFS dažnis (%)	
					12 mėn. Imatinibas lyginant su placebo	24 mėn. Imatinibas lyginant su placebo
NIH	Maža	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Vidutinė	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Didelė	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Labai maža	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Maža	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Vidutinė	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Didelė	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

*Visas stebėjimo laikotarpis; NR – Nenustatytas

Atlikto antrojo daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (SSG XVIII/AIO) metu buvo lyginamas VTSN sergančių pacientų po chirurginės naviko rezekcijos 12 mėnesių trukmės gydymas su 36 mėnesių trukmės gydymu 400 mg imatinibo paros doze, kai buvo viena iš toliau nurodytų sąlygų: naviko skersmuo > 5 cm ir mitozių skaičius > 5/50 didelės didinamosios galios laukų (DDGL); arba naviko skersmuo > 10 cm ir bet koks mitozių skaičius; arba bet kokio skersmens navikas ir mitozių skaičius > 10/50 DDGL; arba navikas plyšęs į pilvaplovės ertmę. Tyrime sutiko dalyvauti ir buvo atrinkti iš viso 397 pacientai (199 pacientams skirtas 12 mėnesių trukmės gydymas, o 198 pacientams skirtas 36 mėnesių trukmės gydymas), jų amžiaus mediana buvo 61 metai (svyravo nuo 22 iki 84 metų). Vidutinė stebėjimo laikotarpio mediana buvo 54 mėnesiai (nuo randomizacijos dienos iki tyrimo pabaigos), nuo pirmojo paciento atrankos iki tyrimo pabaigos dienos praėjo iš viso 83 mėnesiai.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. recurrence-free survival – RFS), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino RFS rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (bendrasis rizikos santykis (RS) lygus 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (žr. 7 lentelę, 1 pav.).

Be to, trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino bendrojo išgyvenamumo rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (RS = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (žr. 7 lentelę, 2 pav.).

Ilgesnė gydymo trukmė (> 36 mėnesių) gali atitolinti kitų recidyvų pasireiškimo pradžią; tačiau šių duomenų reikšmė bendrajam išgyvenamumui iki šiol nežinoma.

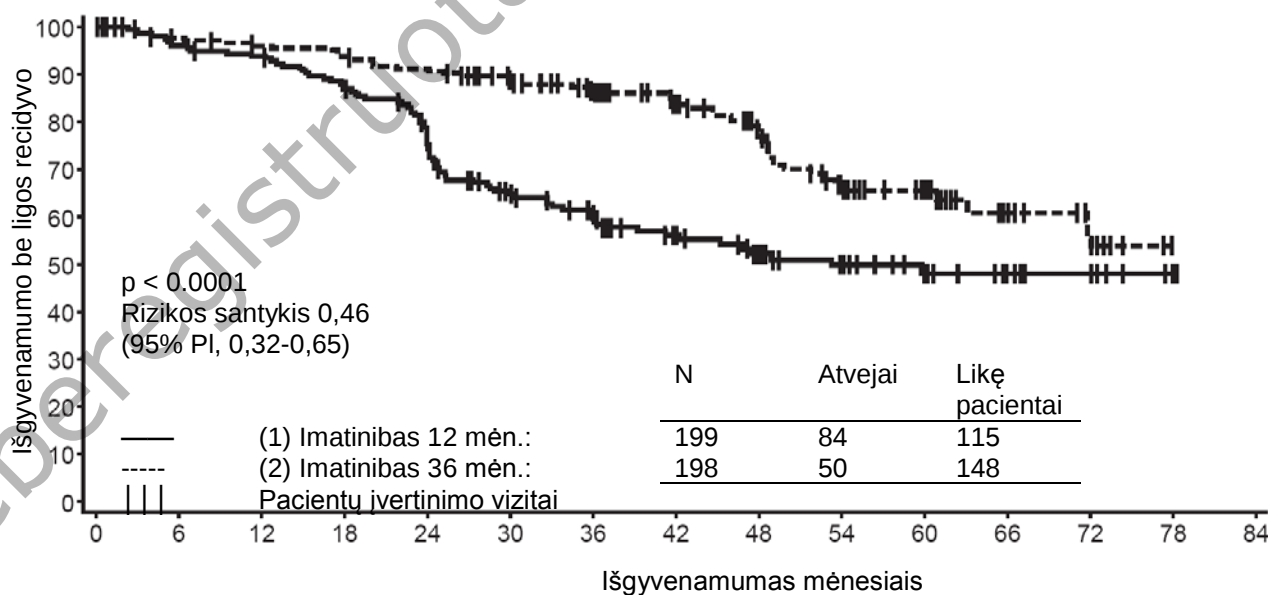
12 mėnesių trukmės ir 36 mėnesių trukmės gydymo grupėse bendrasis mirčių atvejų skaičius buvo, atitinkamai, 25 ir 12.

Atlikus gydymui atrinktos populiacijos analizę (t. y., įtraukiant visos tyrimo populiacijos duomenis) nustatyta, kad 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu buvo veiksmingesnis nei 12 mėnesių trukmės gydymas. Atlikus planuotą pogrupių analizę pagal mutacijos tipą nustatyta, kad 36 mėnesius gydant pacientus, kuriems nustatytos 11 egzono mutacijos, RFS rodiklio rizikos santykis buvo 0,35 [95 % PI: 0,22, 0,56]. Kadangi pasireiškusių recidyvų skaičius buvo nedidelis, negalima pateikti jokių išvadų apie vaisto poveikį pacientų, kuriems nustatytos kitos retesnės mutacijos, pogrupiams.

7 lentelė 12 mėnesių ir 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu (SSGXVIII/AIO klinikinis tyrimas)

RFS rodiklis	12 mėnesių trukmės gydymo grupė % (PI)	36 mėnesių trukmės gydymo grupė % (PI)
12 mėnesių	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mėnesiai	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mėnesiai	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mėnesiai	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mėnesių	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Išgyvenamumas		
36 mėnesiai	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mėnesiai	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mėnesių	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

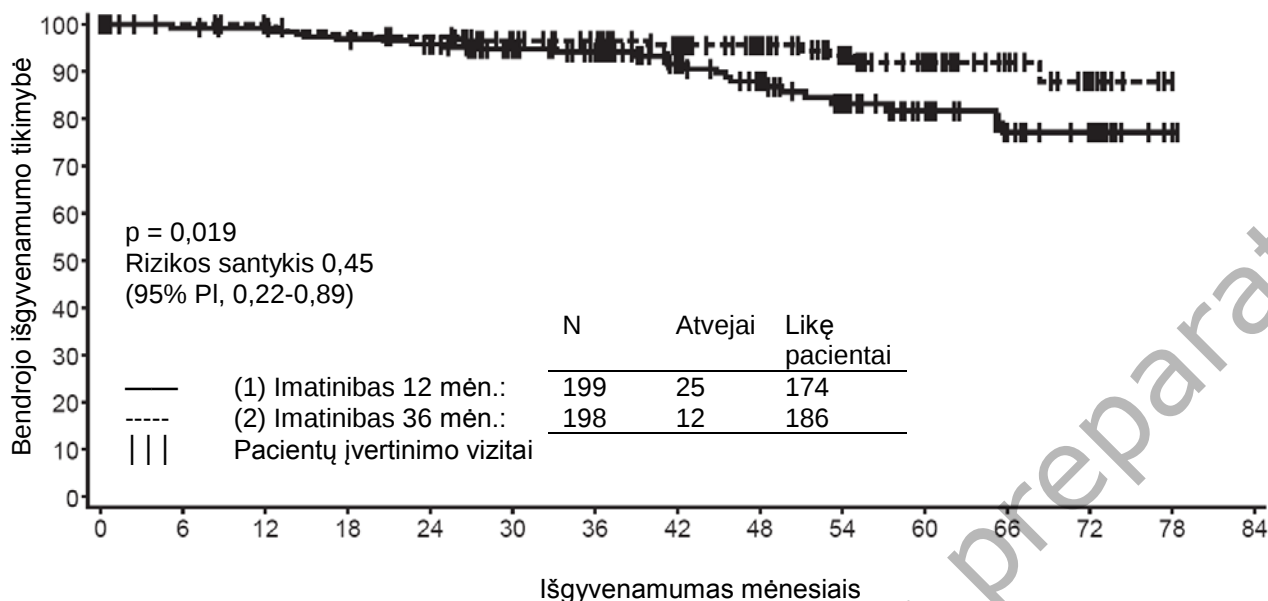
1 pav. Pirminės vertinamosios baigties išgyvenamumo be ligos recidyvo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

(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 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

(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	

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su c-Kit teigiamais VTSN sergančiais vaikais neatlikta. 7 literatūros šaltiniuose aprašyta 17 pacientų, sirgusių VTSN (su nustatytomis Kit ir PDGFR genų mutacijomis arba be jų). Šių pacientų amžius svyravo nuo 8 metų iki 18 metų, jiems buvo skiriamos imatinibo (kaip adjuvanto arba metastazinės ligos gydymo sudėtinė dalis) dozės nuo 300 mg iki 800 mg per parą. Daugeliui vaikų, kurie buvo gydomi nuo VTSN, trūko duomenų apie nustatytas c-Kit arba PDGFR genų mutacijas, todėl tai galėjo lemti nevienalytes kliniškes išėtis.

DFSP klinikiniai tyrimai

Viename II fazės, atvire, daugiacentriniame, klininiame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo per parą. DFSP sirgusių pacientų amžius buvo nuo 23 iki 75 metų; įtraukimo į tyrimą metu pacientai sirgo metastazavusia DFSP, vietiškai recidyvavusia po pirminės rezekcijos ir, kai nebuvo tikimasi, kad kartotinė rezekcija bus naudinga. Pirminiai veiksmingumo duomenys rėmėsi objektyvaus atsako dažniu. Iš 12 tirtų pacientų 9 buvo gautas atsakas, vienam – pilnas, o 8 - dalinis. Trims pacientams iš tų, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, navikas pašalintas operacijos metu. Gydymo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė - 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sirgusių ir imatinibu gydytų pacientų ligos istorijos nagrinėtos 5 paskelbtuose klinikinių atvejų aprašymuose, jų amžius svyravo nuo 18 mėnesių iki 49 metų. Literatūroje aprašyti suaugę pacientai vartojo arba 400 mg (4 atvejai), arba 800 mg (1 atvejis) imatinibo per parą. 5 pacientams buvo gautas atsakas, 3 – pilnas, o 2 - dalinis. Literatūroje skelbtų atvejų gydymo trukmės mediana buvo nuo 4 savaičių iki daugiau kaip 20 mėnesių. Translokacija t(17:22) [(q22;q13)] arba jos genų produktas buvo beveik visuose atsakuose į imatinibo terapiją.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su DFSP sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, kurie sirgo DFSP ir kuriems buvo nustatyta PDGFR genų pakitimų. Šių pacientų amžius svyravo nuo naujagimio iki 14 metų, jiems buvo skiriama 50 mg per parą imatinibo dozė arba nuo 400 mg/m² iki 520 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą dozė. Visiems pacientams pasiektas dalinis ir (arba) visiškas atsakas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Imatinibo farmakokinetika

Imatinibo farmakokinetika tirta vartojant nuo 25 mg iki 1000 mg dozes. Plazmos farmakokinetikos pobūdis buvo tiriamas 1-ąją dieną ir 7-ąją arba 28-ąją dieną, kai koncentracija plazmoje pasidaro pastovi.

Absorbcija

Vidutinis absoliutus imatinibo biologinis prieinamumas yra 98 %. Nustatyta didelis skirtingų pacientų plazmos imatinibo AUC reikšmės svyravimas po išgertos dozės. Vartojamo su riebiu maistu imatinibo absorbcijos greitis labai nedaug sumažėja (C_{max} sumažėja 11 % ir t_{max} pailgėja 1,5 val.), taip pat šiek tiek sumažėja AUC (7,4 %) lyginant su vaisto vartojimu nevalgius. Anksčiau atliktos virškinimo trakto operacijos įtaka vaisto absorbcijai netirta.

Pasiskirstymas

Kai susidaro kliniškai reikšminga imatinibo koncentracija, apie 95 % vaisto jungiasi su plazmos baltymais (pagal eksperimentus *in vitro*), daugiausia su albuminu ir alfa rūgščiuoju glikoproteinu ir labai mažai su lipoproteinu.

Biotransformacija

Pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas žmogaus organizme yra N-demetilintas piperazino derivatas, kuris *in vitro* veikia taip pat stipriai kaip ir jo pirmtakas. Šio metabolito plazmos AUC sudaro tik 16 % imatinibo AUC. N-demetilintas metabolitas jungiasi su plazmos baltymais panašiai kaip pagrindinis junginys.

Imatinibas ir N-demetilmetabolitas kartu sudaro 65 % cirkuliuojančio radioaktyvumo (AUC_{0-48h}). Kitas cirkuliuojantis radioaktyvumas priklauso nuo kelių mažesnių metabolitų.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinis žmogaus P450 fermentas, katalizuojantis imatinibo biotransformaciją. Iš daugelio kartu vartotų vaistų (acetaminofeno, acikloviro, alopurinolio, amfotericino, citarabino, eritromicino, flukonazolio, hidroksišlapalo, norfloksacino, penicilino V) tik eritromicino (IC_{50} 50 μM) ir flukonazolio (IC_{50} 118 μM) slopinamas imatinibo metabolizmas gali būti kliniškai reikšmingas.

In vitro nustatyta, kad imatinibas yra konkurencinis CYP2C9, CYP2D6 ir CYP3A4/5 substratų inhibitorius. Žmogaus kepenų mikrosomų K_i rodmuo buvo atitinkamai 27, 7,5 ir 7,9 $\mu mol/l$.

Didžiausia pacientų imatinibo koncentracija plazmoje yra 2–4 $\mu mol/l$, taigi galimas CYP2D6 ir (ar) CYP3A4/5 medijuojamo kartu vartojamų vaistų metabolizmo slopinimas. Imatinibas neturi įtakos 5-fluoruracilio biotransformacijai, tačiau slopina paklitakselio metabolizmą dėl konkurencinio CYP2C8 slopinimo ($K_i = 34,7 \mu M$). Šis K_i rodmuo yra daug didesnis negu tikėtina imatinibo koncentracija pacientų plazmoje, todėl, imatinibą vartojant kartu su 5-fluoruraciliu ar paklitakseliu, sąveikos neturėtų būti.

Eliminacija

Pagal junginio išsiskyrimą po išgertos ^{14}C -žymėtojo imatinibo dozės, maždaug 81 % dozės per 7 dienas išsiskiria su išmatomis (68 % dozės) ir šlapimu (13 % dozės). Nepakitęs imatinibas sudaro 25 % dozės (5 % šlapime, 20 % išmatose), kita dalis yra metabolitų pavidalu.

Plazmos farmakokinetika

Sveikų savanorių išgerto vaisto $t_{1/2}$ buvo maždaug 18 val., tai rodo, kad vaistą galima vartoti vieną kartą per parą. Geriant 25–1000 mg imatinibo, vidutinio AUC didėjimas, didėjant dozei, buvo linijinis ir proporcingas dozei. Kartotinai vartojamo imatinibo kinetika nepakito, o akumuliacija buvo 1,5–2,5 karto didesnė, kai, vaistą vartojant vieną kartą per parą, buvo pasiekta pastovi koncentracija.

VTSN pacientų farmakokinetika

VTSN sergančių pacientų ekspozicija, kai koncentracija pastovi, buvo 1,5 karto didesnė negu LML sergančių pacientų, vartojančių tą pačią dozę (400 mg per parą). Preliminari VTSN sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad trys kintamieji (albuminas, BKK ir bilirubinas) turi statistiškai patikimą ryšį su imatinibo farmakokinetika. Sumažėjęs albumino kiekis sąlygoja mažesnį klirensą (Cl/f); didesnis BKK skaičius mažina Cl/f. Tačiau šie ryšiai nėra pakankamai ryškūs, kad tektų koreguoti dozę. Šiems pacientams kepenų metastazės gali sąlygoti kepenų nepakankamumą ir susilpnėjusį metabolizmą.

Populiacijos farmakokinetika

LML pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad amžius turi mažą įtaką pasiskirstymo tūriui (12 % padidėja vyresniems kaip 65 metų asmenims). Manoma, kad šis pokytis yra kliniškai nereikšmingas. Nustatyta kūno svorio įtaka imatinibo klirensui: pacientų, sveriančių 50 kg, vidutinis klirensas gali būti 8,5 l/h, o, sveriančių 100 kg – padidėja iki 11,8 l/h. Tačiau dėl šių pokyčių dozės pagal kūno svorį koreguoti nereikia. Imatinibo kinetikai lytis reikšmės neturi.

Vaikų farmakokinetika

Abiejų I ir II fazės tyrimų metu nustatyta, kad vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme išgertas imatinibas greitai absorbuojamas. Skiriant vaikams po 260 mg/m² ir po 340 mg/m² per parą, gauta tokia pat ekspozicija kaip ir suaugusiesiems skiriant atitinkamai po 400 mg ir 600 mg per parą. Lyginant AUC(0-24) 8-ąją ir 1-ąją dienomis, nustatyta, kad vartojant 340 mg/m² per parą dozę būna 1,7 karto didesnė vaisto akumuliacija po kartotinio vieną kartą per parą dozavimo.

Remiantis apibendrinta hematologinėmis ligomis (LML, Ph+ULL ar kitomis imatinibu gydomomis hematologinėmis ligomis) sergančių vaikų populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, imatinibo klirensas didėja priklausomai nuo didėjančio kūno paviršiaus ploto (KPP). Atsižvelgus į KPP poveikį, kiti demografiniai rodikliai (pvz., amžius, kūno svoris ir kūno masės indeksas) neturi kliniškai reikšmingos įtakos imatinibo ekspozicijai. Duomenų analizė patvirtino, kad imatinibo ekspozicija vaikų populiacijos pacientams, kurie vartojo po 260 mg/m² dozę kartą per parą (neviršijant 400 mg kartą per parą) arba po 340 mg/m² dozę kartą per parą (neviršijant 600 mg kartą per parą), buvo panaši kaip ekspozicija suaugusiųjų organizmuose, kai suaugusiesiems buvo skiriama po 400 mg arba 600 mg imatinibo dozę kartą per parą.

Organų funkcijos nepakankamumas

Pro inkstus išsiskiria nedaug imatinibo ir jo metabolitų. Atrodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, būdinga apytikriai 1,5-2 kartus didesnė ekspozicija plazmoje nei pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Toks padidėjimas gretintinas su 1,5 karto didesniu stipriai imatinibą surišančio AGP kiekiu plazmoje. Tikriausiai laisvo imatinibo klirensas yra panašus ir vaistą vartojant pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, ir tiems, kurių inkstų funkcija normali, nes pro inkstus išsiskiria tik nedidelė imatinibo dalis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nors farmakokinetinės analizės duomenys parodė, kad galimi ryškūs svyravimai tarp asmenų, imatinibo ekspozicija nedidėja pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumas, lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinis imatinibo saugumo pobūdis įvertintas žiurkėms, šunims, beždžionėms ir triušiams.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai atskleidė nesunkių ar vidutinio sunkumo hematologinių pokyčių žiurkėms, šunims ir beždžionėms bei kaulų čiulpų pokyčių žiurkėms ir šunims.

Kepenys buvo žiurkių ir šunų organas taikiny. Abiejų rūšių gyvūnams stebėta neryškiai ar vidutiniškai padidėjusi transaminazių koncentracija ir šiek tiek sumažėjusi cholesterolio, trigliceridų, bendrojo baltymo ir albumino koncentracija. Jokių histopatologinių žiurkių kepenų pokyčių nenustatyta.

Šunims, gydytiems 2 savaites, stebėtas sunkus kepenų toksiškumas, pasireiškęs padidėjusia kepenų fermentų koncentracija, kepenų ląstelių ir tulžies latakų nekroze bei tulžies latakų hiperplazija.

Beždžionėms, gydytoms 2 savaites, stebėtas inkstų toksiškumas su židinine mineralizacija ir inkstų kanalėlių dilatacija bei tubuline nefroze. Kelioms beždžionėms nustatyta padidėjusi šlapalo azoto ir kreatinino koncentracija kraujyje. 13 savaičių tyrimų metu, žiurkėms, gavusioms ≥ 6 mg/kg dozę, stebėta inkstų spenelių ir šlapimo pūslės pereinamojo epitelio hiperplazija be serumo ar šlapimo rodiklių pokyčių. Ilgai gydomiems imatinibu gyvūnams stebėtas padidėjęs oportunistinių infekcijų dažnis.

39 savaičių tyrimo metu beždžionėms, gavusioms mažiausią 15 mg/kg dozę, vidutiniškai trečdalį didžiausios 800 mg žmogaus dozės pagal kūno paviršiaus plotą, jokio NNPL (nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmens) nenustatyta. Gydytas pablogino šių gyvūnų normaliai slopinamą maliarijos infekciją.

Imatinibas nebuvo genotoksiškas *in vitro* atliekant bakterijų ląstelių testus (Ames testus), *in vitro* žinduolių ląstelių tyrimus (pelių limfomos) ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių testus. Teigiamas imatinibo genotoksinis poveikis stebėtas atliekant *in vitro* žinduolių ląstelių (kinietiškujų žiurkėnų kiaušidžių) tyrimus klastogeniškumui (chromosomų aberacijoms) nustatyti, kai buvo metabolinis aktyvinimas. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniame produkte, taip pat veikė mutageniškai Ames testų metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas pelių limfomos tyrimų metu.

Tiriant vaisingumą nustatyta, kad žiurkių patinų, prieš poravimąsi 70 dienų gavusių vaisto, sėklidžių ir sėklidžių prielipo svoris bei judrių spermijų procentas sumažėjo po 60 mg/kg dozės, kuri atitinka didžiausią klinikinę 800 mg per parą dozę, apskaičiuotą pagal kūno paviršiaus plotą. Šito nestebėta vartojant ≤ 20 mg/kg dozę. Neryškiai ir vidutiniškai sumažėjusi spermatogenezė taip pat nustatyta šunims, gavusiems ≥ 30 mg/kg geriamąją dozę. 14 dienų prieš poravimąsi ir iki 6-osios nėštumo dienos žiurkių patelėms duodant vaisto, poveikio poravimuisi ir nėščių patelių skaičiui nenustatyta, o duodant 60 mg/kg dozę, ryškiai padaugėjo poimplantacinių vaisių netekimų ir sumažėjo gyvų vaisių skaičius. Šių reiškinų nestebėta skiriant ≤ 20 mg/kg dozę.

Geriamojo vaisto prenatalinės ir ponatalinės raidos tyrimų metu žiurkėms, gaunančioms 45 mg/kg per parą, 14-ąją ar 15-ąją nėštumo dieną stebėta raudonų išskyrų iš makšties. Duodant tą pačią dozę, nustatyta, kad padidėja negyvagimių ir 0–4 dienomis žuvusių palikuonių skaičius. F_1 palikuonims, duodant tą pačią dozę, vidutinis kūno svoris buvo mažesnis nuo gimimo iki galutinio gyvavimo laiko ir šiek tiek mažesnis buvo jauniklių, pasiekusių apyvarpės atsiskyrimo kriterijus, skaičius. Kai buvo duodama 45 mg/kg per parą dozė, F_1 vaisingumas buvo nepakitęs, o rezorbcijų skaičius padidėjo bei gyvybingų vaisių skaičius sumažėjo. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė, gyvūnų tėvams ir F_1 generacijai, buvo 15 mg/kg per parą (ketvirtis didžiausios žmogaus 800 mg dozės).

Imatinibas, kurio organogenezės laikotarpiu buvo skiriama ≥ 100 g/kg (maždaug atitinka pagal kūno paviršiaus plotą apskaičiuotą didžiausią klinikinę 800 mg per parą dozę), buvo teratogeniškas žiurkėms. Teratogeninis poveikis pasireiškė eksencefalija ar encefalocela, kaktikaulio nebuvimu ar sumažėjimu ir momenkaulio nebuvimu. Šių reiškinų nestebėta, kai dozė buvo ≤ 30 mg/kg.

Toksinio poveikio vystimuisi tyrimo, atlikto su žiurkių jaunikliais, metu (preparato skiriant nuo 10-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo) naujų organų taikinių nenustatyta, lyginant su žinomais organais taikiniaus suaugusioms žiurkėms. Toksinio poveikio jauniklių vystimuisi tyrimo metu poveikis augimui, vėlesniam makšties angos atsidarymui ir apyvarpės atsiskyrimui pastebėtas esant tokiai preparato ekspozicijai, kuri maždaug 0,3–2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę. Be to, pastebėta gyvūnų jauniklių kritimo atvejų (maždaug nujunkymo fazėje) esant tokiai preparato ekspozicijai, kuri maždaug 2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę.

Dviejų metų kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis, gavusiomis 15 mg/kg, 30 mg/kg ir 60 mg/kg per parą imatinibo dozę, metu statistiškai reikšmingai sumažėjo patinų, gavusių 60 mg/kg per parą, ir patelių, gavusių ≥ 30 mg/kg per parą, gyvenimo trukmė. Kritusių gyvūnėlių histopatologinių tyrimų metu nustatytos pagrindinės gyvūnėlių žūtys ar jų užmigdymo priežastys buvo: kardiomiopatija (abiems lytims), lėtinė progresuojanti nefropatija (patelėms) ir apyvarpės liaukų papiloma. Neoplastinis procesas pažeidė inkstus, šlapimo pūslę, šlaplę, apyvarpės ir varputės liaukas, plonąją žarnyną, prieskydines liaukas, antinksčius ir ne liaukinę skrandžio dalį.

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos stebėtos žiurkėms, kurios gavo nuo 30 mg/kg per parą dozę į priekį kas yra maždaug 0,5 arba 0,3 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 0,4 karto didesnė ekspozicija vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 15 mg/kg per parą. Inkstų adenoma ar karcinoma, šlapimo pūslės ir šlaplės papiloma, plonojo žarnyno adenokarcinoma, prieskydinių liaukų adenoma, gėrybiniai ir piktybiniai antinksčių šerdinės dalies navikai bei ne liaukinės skrandžio dalies papiloma ar karcinoma stebėtos duodant 60 mg/kg per parą dozę kas yra maždaug 1,7 arba 1 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 1,2 karto didesnė ekspozicija vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 30 mg/kg per parą.

Šių žiurkių kancerogeniškumo tyrimų radinių reikšmė ir mechanizmas žmonėms dar neaiškus.

Ankstesniuose tyrimuose nebuvo registruota kitų, ne neoplastinių širdies ir kraujagyslių sistemos, kasos, endokrininių liaukų ir dantų pažeidimų. Svarbiausi pakitimai buvo širdies hipertrofija ir išsiplėtimas, dėl ko kai kuriems gyvūnėliams pasireiškė širdies nepakankamumo simptomai.

Nustatyta, kad veiklioji medžiaga imatinibas kelia pavojų nuosėdose aptinkamiems organizmams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Manitolis

Krospovidonas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės dangalas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Ispaudų dažai

Šelakas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Al lizdinės plokštelės

OPA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės

Pakuotėje yra 60 arba 120 kietųjų kapsulių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra 20x1, 60x1, 120x1 arba 180x1 kietųjų kapsulių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

Pakuotėje yra 30 arba 90 kietųjų kapsulių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Pakuotėje yra 30x1 arba 90x1 kietųjų kapsulių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Vengrija

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkretios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedą [preparato charakteristikų santrauką] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės
Imatinibas

2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė.

20x1 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
60x1 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
120x1 plėvele dengtų tablečių
180x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1243/001 20x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/002 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/003 60x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/004 120 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/005 120x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/006 180x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/007 20x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/008 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/009 60x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/010 120 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/011 120x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/012 180x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

imatinib teva b.v. 100 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:
NN:

Neberregistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės
Imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės
Imatinibas

2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė.

30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1243/025 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/026 30x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/027 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/028 90x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/029 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/030 30x1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/031 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1243/032 90x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

imatinib teva b.v. 400 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės
Imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės
Imatinibas

2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė.

20x1 kietųjų kapsulių
60 kietųjų kapsulių
60x1 kietųjų kapsulių
120 kietųjų kapsulių
120x1 kietųjų kapsulių
180x1 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1243/013 20x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/014 60 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/015 60x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/016 120 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/017 120x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/018 180x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/019 20x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/020 60 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/021 60x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/022 120 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/023 120x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/024 180x1 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapulės
Imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės
Imatinibas

2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė.

30 kietųjų kapsulių
30x1 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių
90x1 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1243/033 30 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/034 30x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/035 90 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/036 90x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/037 30 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/038 30x1 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/039 90 kietųjų kapsulių
EU/1/17/1243/040 90x1 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

imatinib teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapulės
Imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės Imatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.
3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas

Imatinib Teva B.V. yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos imatinibo. Šis vaistas veikia slopindamas nenormalių ląstelių augimą, sergant toliau išvardytomis ligomis. Jos apima ir kai kurių tipų vėžinius susirgimus.

Imatinib Teva B.V. vartojama gydyti:

- **Lėtinę mieloleukemiją (LML).** Tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai dažniausiai nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis), pradeda nekontroliuojamai augti.

Suaugusiems pacientams Imatinib Teva B.V. yra vartojamas gydyti pažengusiai ligos stadijai (blastinei krizei). Vaikams ir paaugliams Imatinib Teva B.V. gali būti vartojamas skirtingoms ligos stadijoms (lėtinei, akseleracijos fazei ir blastinei krizei).

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų ir vaikų:

- **Philadelphia chromosomai teigiamai ūminei limfoleukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfoleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Hipereozinofilijos sindromui (HES) ir (arba) lėtinei eozinofilinei leukemijai (LEL) gydyti.** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais) pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.

- **Virškinimo trakto stromos naviką (VTSN).** VTSN – tai skrandžio ir žarnyno vėžys. Jis atsiranda dėl nekontroliuojamo šių organų pagalbinio audinio ląstelių augimo.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai** (*dermatofibrosarcoma protuberans* - **DFSP**) gydyti. DFSP - tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtą ligą bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei Jums kiltų kokių nors klausimų apie Imatinib Teva B.V. veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. Jums paskirs tik gydytojas, turintis kraujo vėžių arba solidinių navikų gydymo vaistais patirties.

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų, net jei jie skiriasi nuo bendrosios šiame lapelyje esančios informacijos.

Imatinib Teva B.V. vartoti negalima:

- jeigu yra alergija imatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei ši sąlyga Jums tinka, **nevirtokite Imatinib Teva B.V. ir apie tai pasakykite gydytojui.**

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V.:

- jeigu Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų,
- jeigu dėl pašalintos skydliaukės vartojate vaistinio preparato levotiroksino,
- Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Imatinib Teva B.V. gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Jei bet kuri šių sąlygų Jums tinka, **prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V., pasakykite gydytojui.**

Imatinib Teva B.V. vartojimo metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Teva B.V. poveikio Jūsų kūne gali kauptis skysčių (pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).

Jums vartojant Imatinib Teva B.V., gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistinis preparatas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Imatinib Teva B.V. taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug, o vartojimo patirties vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL, yra labai nedaug.

Kai kurių vaikų ir paauglių, vartojančių Imatinib Teva B.V., augimas gali būti lėtesnis nei įprasta. Todėl gydytojas tikrins augimą įprastų vizitų metu.

Kiti vaistai ir Imatinib Teva B.V.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto (tokių kaip paracetamolio) ir taip pat augalinių (tokių kaip jonažolės preparatų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistiniai preparatai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Teva B.V. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Teva B.V. poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį, arba mažindami Imatinib Teva B.V. veiksmingumą. Imatinib Teva B.V. gali panašiai veikti kai kuriuos kitus vaistinius preparatus.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurie apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imatinib Teva B.V. nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Teva B.V. vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Teva B.V., kūdikio nežindykite.
- Pacientai Imatinib Teva B.V. vartojimo laikotarpiu dėl savo vaisingumo turi konsultuotis su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šio vaisto galite jausti galvos svaigimą ar mieguistumą arba Jums gali pasireikšti neryškus matymas. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite bet kokios rūšies mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Teva B.V., kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Teva B.V. gali Jums padėti kovojant su šia būkle.

Tačiau visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Svarbu, kad vaisto vartotumėte tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Nenustokite vartoti Imatinib Teva B.V., nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip paskyrė gydytojas, arba jaučiate, kad šio vaisto Jums daugiau nereikia.

Kiek Imatinib Teva B.V. vartoti

Vartojimas suaugusiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. tablečių gerti.

- **Jei gydoma LML:**
Įprasta pradinė dozė yra 600 mg vartojant 6 tabletes **kartą** per parą
- **Jei gydoma VTSN:**
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po 4 tabletes **kartą** per parą.

Jeigu sergate LML ar VTSN, gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę (8 tabletes), reikia gerti 4

tabletes ryte 4 tabletes vakare.

- **Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:**
Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant po 6 tabletes **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma MDS/MPL:**
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po 4 tabletes **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma HES/LEL:**
Pradinė dozė yra 100 mg, t.y. vartojant po 1 tabletę **kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant po 4 tabletes **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma DFSP:**
Dozė yra 800 mg per parą (8 tabletes), vartojant po 4 tabletes ryte ir 4 tabletes vakare.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. tablečių reikia duoti gerti vaikui. Imatinib Teva B.V. dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų ir paauglių paros dozė neturi būti didesnė kaip 800 mg esant LML ir 600 mg esant Ph teigiama ŪLL. Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę padalyti į dvi dalis (pusę dozės vartoti ryte ir kitą pusę – vakare).

Kada ir kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. gerkite valgio metu.** Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų Imatinib Teva B.V. vartojimo metu.
- **Nurykite visą tabletę užgerdami didele stikline vandens.**

Jeigu negalite nuryti tabletės, ištirpinkite ją stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių:

- Kiekvienai 100 mg tabletei naudokite maždaug 50 ml vandens ar sulčių.
- Pamaišykite šaukštu, kol tabletė visiškai ištirps.
- Kai tabletė ištirps, nedelsdami išgerkite visą stiklinės turinį. Ištirpusios tabletės liekanų gali likti stiklinėje.

Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Teva B.V. dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, **iš karto** kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Imatinib Teva B.V.

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite kai tik prisiminėte. Tačiau jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės nevartokite.
- Vėliau tęskite vaisto vartojimą įprastu režimu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Paprastai jis būna nesunkus ar vidutinio sunkumo.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **ir dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Greitai padidėjęs kūno svoris. Vartojant Imatinib Teva B.V. organizme gali pradėti kauptis skystis (t.y. pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).
- Infekcijos požymiai – pavyzdžiui, karščiavimas, stiprus šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas. Imatinib Teva B.V. gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl galite greičiau užsikrėsti infekcinėmis ligomis.
- Netikėtas kraujavimas ar mėlynių susidarymas (be jokio sužalojimo).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **ir reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Skausmas krūtinėje, nereguliarus širdies ritmas (širdies sutrikimų požymiai).
- Kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas arba skausmingas kvėpavimas (plaučių sutrikimų požymiai).
- Apsvaigimas, galvos svaigimas ar alpimas (Žemo kraujospūdžio požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas), taip pat apetito trūkumas, šlapimo patamsėjimas, pageltusi oda ar akių baltymai (kepenų sutrikimų požymiai).
- Bėrimas, odos paraudimas, taip pat pūslių atsiradimas ant lūpų, akių, odos arba burnos gleivinės, odos pleiskanojimas, karščiavimas, pakilę raudoni arba purpuriniai odos lopai, niežulys, deginimo pojūtis, pūslinis bėrimas (odos sutrikimų požymiai).
- Stiprus pilvo skausmas, vėmimas, tuštinimasis ar šlapinimasis su kraujo priemaiša, juodos spalvos išmatos (virškinimo trakto sutrikimų požymiai).
- Labai sumažėjęs šlapimo kiekis, troškulys (inkstų sutrikimų požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas) kartu su viduriavimu ir vėmimu, pilvo skausmas arba karščiavimas (žarnų sutrikimų požymiai).
- Stiprus galvos skausmas, silpnumas arba galūnių ar veido paralyžius, pasunkėjusi kalba, staigus sąmonės praradimas (nervų sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar galvos smegenų patinimo, požymiai).
- Išblyškusi oda, nuovargis ir dusulys, tamsus šlapimas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai).
- Akies skausmas ar pablogėjusi rega, kraujavimas į akies vidų.
- Skausmas klubo sąnariuose ar pasunkėjęs vaikščiojimas.
- Kojų ir rankų pirštų nutirpimas ar šalimas (Raynaud's sindromo požymiai).
- Staigus odos patinimas ir paraudimas (odos infekcijos, vadinamos celiulitu, požymiai).
- Sutrikusi klausa.
- Raumenų silpnumas ir spazmas kartu su sutrikusiu širdies ritmu (požymiai, rodantys, kad pakito kalio kiekis Jūsų kraujyje).
- Mėlynės.
- Skrandžio skausmas kartu su šleikštuliu (pykinimu).
- Raumenų spazmai ir kartu pasireiškiantis karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, raumenų skausmas ar silpnumas (raumenų sutrikimų požymiai).
- Dubens srities skausmas, kartais kartu su pykinimu ir vėmimu, kartu su netikėtu kraujavimu iš makšties, galvos svaigimu ar alpimu dėl sumažėjusio kraujospūdžio (kiaušidžių ar gimdos sutrikimų požymiai).
- Pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir/arba sąnarių diskomfortas susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio, šlapimo rūgšties ir kalcio kiekis, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos bėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), lydymas dusulio,

krūtinės skausmo/diskomforto, labai sumažėjusio šlapimo išsiskyrimo bei troškulio ir t.t. (alerginės reakcijos požymiai susiję su gydymu).

- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų reiškinių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Taip pat gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Bėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas, pasireiškę gydymo Imatinib Teva B.V. metu arba pabaigus gydymą Imatinib Teva B.V.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Anoreksija, sumažėjęs kūno svoris, sutrikęs skonio jautrumas.
- Galvos svaigimas, silpnumas.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Išskyros iš akies kartu su niežuliu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas), ašarojimas, neryškus matymas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pilvo skausmas ar patinimas, vidurių pūtimas, rėmuo, vidurių užkietėjimas.
- Niežulys.
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas.
- Plaštakų ar pėdų tirpimas.
- Burnos išopėjimas.
- Sąnarių skausmas ir patinimas.
- Burnos, odos ar akių džiovėjimas.
- Sumažėjęs arba padidėjęs odos jautrumas.
- Karščio pylimai, drebulys, naktinis prakaitavimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės „po Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Negalima vartoti vaisto iš pakuotės, kuri yra pažeista ar yra sugedimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Teva B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibas (kaip mesilatas).
- Kiekvienoje Imatinib Teva B.V. plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (kaip mesilato).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, krosopovidonas, magnio stearatas.

Tabletės dangalą sudaro dalinai hidrolizuotas polivinilo alkoholis, makrogolis, geltonasis geležies oksidas (E172), talkas, titano dioksidas (E171) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Imatinib Teva B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai geltonos ar rudai oranžinės, apvalios, su laužimo vagele vienoje pusėje. Kiekvienoje laužimo vagelės pusėje yra įspaudai „IT“ ir „1“.

Tabletės diametras apytiksliai yra 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 100 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 20x1, 60x1, 120x1 arba 180x1 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Vengrija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Čekija

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės Imatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.
3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas

Imatinib Teva B.V. yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos imatinibo. Šis vaistas veikia slopindamas nenormalių ląstelių augimą, sergant toliau išvardytomis ligomis. Jos apima ir kai kurių tipų vėžinius susirgimus.

Imatinib Teva B.V. vartojama gydyti:

- **Lėtinę mieloleukemiją (LML).** Tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai dažniausiai nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis), pradeda nekontroliuojamai augti.

Suaugusiems pacientams Imatinib Teva B.V. yra vartojamas gydyti pažengusiai ligos stadijai (blastinei krizei). Vaikams ir paaugliams Imatinib Teva B.V. gali būti vartojamas skirtingoms ligos stadijoms (lėtinei, akseleracijos fazei ir blastinei krizei).

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų ir vaikų:

- **Philadelphia chromosomai teigiamai ūminei limfoleukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfoleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.

- **Hipereozinofilijos sindromui (HES) ir (arba) lėtinei eozinofilinei leukemijai (LEL) gydyti.** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais) pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Virškinimo trakto stromos naviką (VTSN).** VTSN – tai skrandžio ir žarnyno vėžys. Jis atsiranda dėl nekontroliuojamo šių organų pagalbinio audinio ląstelių augimo.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) gydyti.** DFSP - tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtą ligą bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei Jums kiltų kokių nors klausimų apie Imatinib Teva B.V. veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. Jums paskirs tik gydytojas, turintis kraujo vėžių arba solidinių navikų gydymo vaistais patirties.

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų, net jei jie skiriasi nuo bendrosios šiame lapelyje esančios informacijos.

Imatinib Teva B.V. vartoti negalima:

- jeigu yra alergija imatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei ši sąlyga Jums tinka, **nevertokite Imatinib Teva B.V. ir apie tai pasakykite gydytojui.**

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V.:

- jeigu Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų,
- jeigu dėl pašalintos skydliaukės vartojate vaistinio preparato levotiroksino,
- Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Imatinib Teva B.V. gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Jei bet kuri šių sąlygų Jums tinka, **prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V., pasakykite gydytojui.**

Imatinib Teva B.V. vartojimo metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Teva B.V. poveikio Jūsų kūne gali kauptis skysčių (pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).

Jums vartojant Imatinib Teva B.V., gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistinis preparatas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Imatinib Teva B.V. taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug, o vartojimo patirties vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL,

yra labai nedaug.

Kai kurių vaikų ir paauglių, vartojančių Imatinib Teva B.V., augimas gali būti lėtesnis nei įprasta. Todėl gydytojas tikrins augimą įprastų vizitų metu.

Kiti vaistai ir Imatinib Teva B.V.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto (tokių kaip paracetamolio) ir taip pat augalinių (tokių kaip jonažolės preparatų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistiniai preparatai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Teva B.V. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Teva B.V. poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį, arba mažindami Imatinib Teva B.V. veiksmingumą. Imatinib Teva B.V. gali panašiai veikti kai kuriuos kitus vaistinius preparatus.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurie apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imatinib Teva B.V. nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Teva B.V. vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Teva B.V., kūdikio nežindykite.
- Pacientai Imatinib Teva B.V. vartojimo laikotarpiu dėl savo vaisingumo turi konsultuotis su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šio vaisto galite jausti galvos svaigimą ar mieguistumą arba Jums gali pasireikšti neryškus matymas. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite bet kokios rūšies mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Teva B.V., kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Teva B.V. gali Jums padėti kovojant su šia būkle.

Tačiau visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Svarbu, kad vaisto vartotumėte tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Nenustokite vartoti Imatinib Teva B.V., nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip paskyrė gydytojas, arba jaučiate, kad šio vaisto Jums daugiau nereikia.

Kiek Imatinib Teva B.V. vartoti

Vartojimas suaugusiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. tablečių gerti.

- **Jei gydoma LML:**
Įprasta pradinė dozė yra 600 mg vartojant vieną tabletę po 400 mg ir 2 tabletes po 100 mg **kartą** per parą.

- **Jei gydoma VTSN:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po vieną tabletę **kartą** per parą.

Jeigu sergate LML ar VTSN, gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę (2 tabletes), reikia gerti vieną tabletę ryte ir kitą tabletę vakare.

- **Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:**

Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant vieną tabletę po 400 mg ir 2 tabletes po 100 mg **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma MDS/MPL:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant vieną tabletę **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma HES/LEL:**

Pradinė dozė yra 100 mg, t.y. vartojant 1 tabletę po 100 mg **kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant vieną tabletę po 400 mg **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma DFSP:**

Dozė yra 800 mg per parą (2 tabletes), vartojant vieną tabletę ryte ir kitą tabletę vakare.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. tablečių reikia duoti gerti vaikui. Imatinib Teva B.V. dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų ir paauglių paros dozė neturi būti didesnė kaip 800 mg esant LML ir 600 mg esant Ph teigiama ŪLL. Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę padalyti į dvi dalis (pusę dozės vartoti ryte ir kitą pusę – vakare).

Kada ir kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. gerkite valgio metu.** Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų Imatinib Teva B.V. vartojimo metu.
- **Nurykite visą tabletę užgerdami didele stikline vandens.**

Jeigu negalite nuryti tabletės, ištirpinkite ją stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių:

- Kiekvienai 400 mg tabletei naudokite maždaug 200 ml vandens ar sulčių.
- Pamašykite šaukštu, kol tabletė visiškai ištirps.
- Kai tabletė ištirps, nedelsdami išgerkite visą stiklinės turinį. Ištirpusios tabletės liekanų gali likti stiklinėje.

Šią tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Teva B.V. dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, **iš karto** kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Imatinib Teva B.V.

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite kai tik prisiminėte. Tačiau jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės nevartokite.
- Vėliau tęskite vaisto vartojimą įprastu režimu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai jis būna nesunkus ar vidutinio sunkumo.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **ir dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Greitai padidėjęs kūno svoris. Vartojant Imatinib Teva B.V. organizme gali pradėti kauptis skystis (t.y. pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).
- Infekcijos požymiai – pavyzdžiui, karščiavimas, stiprus šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas. Imatinib Teva B.V. gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl galite greičiau užsikrėsti infekcinėmis ligomis.
- Netikėtas kraujavimas ar mėlynių susidarymas (be jokio sužalojimo).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **ir reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Skausmas krūtineje, nereguliarus širdies ritmas (širdies sutrikimų požymiai).
- Kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas arba skausmingas kvėpavimas (plaučių sutrikimų požymiai).
- Apsvaigimas, galvos svaigimas ar alpimas (žemo kraujospūdžio požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas), taip pat apetito trūkumas, šlapimo patamsėjimas, pageltusi oda ar akių baltymai (kepenų sutrikimų požymiai).
- Bėrimas, odos paraudimas, taip pat pūslių atsiradimas ant lūpų, akių, odos arba burnos gleivinės, odos pleiskanojimas, karščiavimas, pakilę raudoni arba purpuriniai odos lopai, niežulys, deginimo pojūtis, pūslinis bėrimas (odos sutrikimų požymiai).
- Stiprus pilvo skausmas, vėmimas, tuštinimasis ar šlapinimasis su kraujo priemaiša, juodos spalvos išmatos (virškinimo trakto sutrikimų požymiai).
- Labai sumažėjęs šlapimo kiekis, troškulys (inkstų sutrikimų požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas) kartu su viduriavimu ir vėmimu, pilvo skausmas arba karščiavimas (žarnų sutrikimų požymiai).
- Stiprus galvos skausmas, silpnumas arba galūnių ar veido paralyžius, pasunkėjusi kalba, staigus sąmonės praradimas (nervų sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar galvos smegenų patinimo, požymiai).
- Išblyškusi oda, nuovargis ir dusulys, tamsus šlapimas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai).
- Akies skausmas ar pablogėjusi rega, kraujavimas į akies vidų.
- Skausmas klubo sąnariuose ar pasunkėjęs vaikščiojimas.
- Kojų ir rankų pirštų nutirpimas ar šalimas (Raynaud's sindromo požymiai).
- Staigus odos patinimas ir paraudimas (odos infekcijos, vadinamos celiulitu, požymiai).
- Sutrikusi klausa.
- Raumenų silpnumas ir spazmas kartu su sutrikusiu širdies ritmu (požymiai, rodantys, kad pakito kalio kiekis Jūsų kraujyje).
- Mėlynės.
- Skrandžio skausmas kartu su šleikštuliu (pykinimu).
- Raumenų spazmai ir kartu pasireiškiantis karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, raumenų skausmas ar silpnumas (raumenų sutrikimų požymiai).
- Dubens srities skausmas, kartais kartu su pykinimu ir vėmimu, kartu su netikėtu kraujavimu iš makšties, galvos svaigimu ar alpimu dėl sumažėjusio kraujospūdžio (kiaušidžių ar gimdos sutrikimų požymiai).
- Pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir/arba sąnarių diskomfortas susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio,

šlapimo rūgšties ir kalcio kiekis, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos bėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), lydimas dusulio, krūtinės skausmo/diskomforto, labai sumažėjusio šlapimo išsiskyrimo bei troškulio ir t.t. (alerginės reakcijos požymiai susiję su gydymu).
- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų reiškinių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Taip pat gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Bėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas, pasireiškę gydymo Imatinib Teva B.V. metu arba pabaigus gydymą Imatinib Teva B.V.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Anoreksija, sumažėjęs kūno svoris, sutrikęs skonio jautimas.
- Galvos svaigimas, silpnumas.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Išskyros iš akies kartu su niežuliu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas), ašarojimas, neryškus matymas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pilvo skausmas ar patinimas, vidurių pūtimas, rėmuo, vidurių užkietėjimas.
- Niežulys.
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas.
- Plaštakų ar pėdų tirpimas.
- Burnos išopėjimas.
- Sąnarių skausmas ir patinimas.
- Burnos, odos ar akių džiūvimas.
- Sumažėjęs arba padidėjęs odos jautrumas.
- Karščio pylimai, drebulys, naktinis prakaitavimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi**

[V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės “po Tinka iki/EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Negalima vartoti vaisto iš pakuotės, kuri yra pažeista ar yra sugedimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Teva B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibas (kaip mesilatas).
- Kiekvienoje Imatinib Teva B.V. plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (kaip mesilato).
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, krosprovidonas, magnio stearatas.
- Tabletės dangalą sudaro dalinai hidrolizuotas polivinilo alkoholis, makrogolis geltonasis geležies oksidas (E172), talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172).

Imatinib Teva B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai geltonos ar rudai oranžinės, pailgos, su laužimo vagele vienoje pusėje. Kiekvienoje laužimo vagelės pusėje yra įspaudai “IT” ir “4”. Tabletės apytiksliai yra 20 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 400 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 30x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Vengrija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Čekija

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH

Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.

Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé

Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 673 23 666

Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės

Imatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.
3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas

Imatinib Teva B.V. yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos imatinibo. Šis vaistas preparatas veikia slopindamas nenormalių ląstelių augimą, sergant toliau išvardytomis ligomis. Jos apima ir kai kurių tipų vėžinius susirgimus.

Imatinib Teva B.V. vartojama gydyti:

- **Lėtinę mieloleukemiją (LML).** Tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai dažniausiai nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis), pradeda nekontroliuojamai augti.

Suaugusiems pacientams Imatinib Teva B.V. yra vartojamas gydyti pažengusiai ligos stadijai (blastinei krizei). Vaikams ir paaugliams Imatinib Teva B.V. gali būti vartojamas skirtingoms ligos stadijoms (lėtinei, akseleracijos fazei ir blastinei krizei).

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų ir vaikų: *Philadelphia* chromosomai teigiamai ūminei limfoleukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti. Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfoleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Hipereozinofilijos sindromui (HES) ir (arba) lėtinei eozinofilinei leukemijai (LEL) gydyti.** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais)

pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.

- **Virškinimo trakto stromos naviką (VTSN).** VTSN – tai skrandžio ir žarnyno vėžys. Jis atsiranda dėl nekontroliuojamo šių organų pagalbinių audinio ląstelių augimo.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai** (*dermatofibrosarcoma protuberans* - **DFSP**) gydyti. DFSP - tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtą ligą bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei Jums kiltų kokių nors klausimų apie Imatinib Teva B.V. veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. Jums paskirs tik gydytojas, turintis kraujo vėžių arba solidinių navikų gydymo vaistais patirties.

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų, net jei jie skiriasi nuo bendrosios šiame lapelyje esančios informacijos.

Imatinib Teva B.V. vartoti negalima:

- jeigu yra alergija imatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei ši sąlyga Jums tinka, **nevirtokite Imatinib Teva B.V. ir apie tai pasakykite gydytojui.**

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V.:

- jeigu Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų,
- jeigu dėl pašalintos skydliaukės vartojate vaistinio preparato levotiroksino.
- jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Imatinib Teva B.V. gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Jei bet kuri šių sąlygų Jums tinka, **prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V., pasakykite gydytojui.**

Imatinib Teva B.V. vartojimo metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Teva B.V. poveikio Jūsų kūne gali kauptis skysčių (pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).

Jums vartojant Imatinib Teva B.V., gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistinis preparatas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Imatinib Teva B.V. taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug, o vartojimo patirties vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL, yra labai nedaug.

Kai kurių vaikų ir paauglių, vartojančių Imatinib Teva B.V., augimas gali būti lėtesnis nei įprasta. Todėl gydytojas tikrins augimą įprastų vizitų metu.

Kiti vaistai ir Imatinib Teva B.V.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto (tokių kaip paracetamolio) ir taip pat augalinių (tokių kaip jonažolės preparatų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistiniai preparatai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Teva B.V.. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Teva B.V. poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį, arba mažindami Imatinib Teva B.V. veiksmingumą. Imatinib Teva B.V. gali panašiai veikti kai kuriuos kitus vaistinius preparatus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurie apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imatinib Teva B.V. nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Teva B.V. vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Teva B.V., kūdikio nežindykite.
- Pacientai Imatinib Teva B.V. vartojimo laikotarpiu dėl savo vaisingumo turi konsultuotis su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šio vaisto galite jausti galvos svaigimą ar mieguistumą arba Jums gali pasireikšti neryškus matymas. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite bet kokios rūšies mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Teva B.V., kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Teva B.V. gali Jums padėti kovojant su šia būkle.

Tačiau visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Svarbu, kad vaisto vartotumėte tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Nenustokite vartoti Imatinib Teva B.V., nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip paskyrė gydytojas, arba jaučiate, kad šio vaisto Jums daugiau nereikia.

Kiek Imatinib Teva B.V. vartoti

Vartojimas suaugusiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. kapsulių gerti.

- **Jei gydoma LML:**
Įprasta pradinė dozė yra 600 mg vartojant 6 kapsules kartą per parą.
- **Jei gydoma VTSN:**
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po 4 kapsules **kartą** per parą.

Jeigu sergate LML ar VTSN, gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę (8 kapsules), reikia gerti 4 kapsules ryte 4 kapsules vakare.

Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:

Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant po 6 kapsules **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma MDS/MPL:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po 4 kapsules **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma HES/LEL:**

Pradinė dozė yra 100 mg, t.y. vartojant po 1 kapsulę **kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant po 4 kapsules **kartą** per parą.

- **Jeigu gydoma DFSP:**

Dozė yra 800 mg per parą (8 kapsules), vartojant po 4 kapsules ryte ir 4 kapsules vakare..

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. kapsulių reikia duoti gerti vaikui. Imatinib Teva B.V. dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų paros dozė neturi būti didesnė kaip 800 mg esant LML ir 600 mg esant Ph teigiama ŪLL. Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę padalyti į dvi dalis (pusę dozės vartoti ryte ir kitą pusę – vakare).

Kada ir kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. gerkite valgio metu.** Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų Imatinib Teva B.V. vartojimo metu.
- **Nurykite visą kapsulę užgerdami didele stikline vandens.** Kapsulių negalima atidaryti ir laužyti, nebent jas sunku nuryti (pvz., vaikams).
- Jeigu negalite nuryti kapsulės, galite ją atidaryti ir miltelius ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių.
- Jei esate ar galite būti nėščia ir ketinate atidaryti kapsulę, su jos turiniu turite elgtis labai atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, į akis ir kad jo neįkvėptumėte. Atidarę kapsulę, nedelsdami nusiplaukite rankas.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Teva B.V. dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug kapsulių, **iš karto** kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Imatinib Teva B.V.

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite kai tik prisiminėte. Tačiau jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės nevartokite.
- Vėliau tęskite vaisto vartojimą įprastu režimu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai jis būna nesunkus ar vidutinio sunkumo.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinų.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **ir dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Greitai padidėjęs kūno svoris. Vartojant Imatinib Teva B.V. organizme gali pradėti kauptis skystis (t.y. pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).
- Infekcijos požymiai – pavyzdžiui, karščiavimas, stiprus šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas. Imatinib Teva B.V. gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl galite greičiau užsikrėsti infekcinėmis ligomis.
- Netikėtas kraujavimas ar mėlynų susidarymas (be jokio sužalojimo).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **ir reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Skausmas krūtinėje, nereguliarus širdies ritmas (širdies sutrikimų požymiai).
- Kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas arba skausmingas kvėpavimas (plaučių sutrikimų požymiai).
- Apsvaigimas, galvos svaigimas ar alpimas (žemo kraujospūdžio požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas), taip pat apetito trūkumas, šlapimo patamsėjimas, pageltusi oda ar akių baltymai (kepenų sutrikimų požymiai).
- Bėrimas, odos paraudimas, taip pat pūslių atsiradimas ant lūpų, akių, odos arba burnos gleivinės, odos pleiskanojimas, karščiavimas, pakilę raudoni arba purpuriniai odos lopai, niežulys, deginimo pojūtis, pūslinis bėrimas (odos sutrikimų požymiai).
- Stiprus pilvo skausmas, vėmimas, tuštinimasis ar šlapinimasis su kraujo priemaiša, juodos spalvos išmatos (virškinimo trakto sutrikimų požymiai).
- Labai sumažėjęs šlapimo kiekis, troškulys (inkstų sutrikimų požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas) kartu su viduriavimu ir vėmimu, pilvo skausmas arba karščiavimas (žarnų sutrikimų požymiai).
- Stiprus galvos skausmas, silpnumas arba galūnių ar veido paralyžius, pasunkėjusi kalba, staigus sąmonės praradimas (nervų sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar galvos smegenų patinimo, požymiai).
- Išblyškusi oda, nuovargis ir dusulys, tamsus šlapimas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai).
- Akies skausmas ar pablogėjusi rega kraujavimas į akies vidų.
- Skausmas klubo sąnariuose ar pasunkėjęs vaikščiojimas.
- Kojų ir rankų pirštų nutirpimas ar šalimas (Raynaud's sindromo požymiai).
- Staigus odos patinimas ir paraudimas (odos infekcijos, vadinamos celiulitu, požymiai).
- Sutrikusi klausa.
- Raumenų silpnumas ir spazmas kartu su sutrikusiu širdies ritmu (požymiai, rodantys, kad pakito kalio kiekis Jūsų kraujyje).
- Mėlynės.
- Skrandžio skausmas kartu su šleikštuliu (pykinimu).
- Raumenų spazmai ir kartu pasireiškiantis karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, raumenų skausmas ar silpnumas (raumenų sutrikimų požymiai).
- Dubens srities skausmas, kartais kartu su pykinimu ir vėmimu, kartu su netikėtu kraujavimu iš makšties, galvos svaigimu ar alpimu dėl sumažėjusio kraujospūdžio (kiaušidžių ar gimdos sutrikimų požymiai).
- Pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir/arba sąnarių diskomfortas susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio, šlapimo rūgšties ir kalcio kiekis, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos bėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), lydymas dusulio, krūtinės skausmo/diskomforto, labai sumažėjusio šlapimo išsiskyrimo bei troškulio ir t.t.

- (alerginės reakcijos požymiai susiję su gydymu).
- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų reiškinių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Taip pat gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Bėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas, pasireiškę gydymo Imatinib Teva B.V. metu arba pabaigus gydymą Imatinib Teva B.V.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Anoreksija, sumažėjęs kūno svoris, sutrikęs skonio jautumas.
- Galvos svaigimas, silpnumas.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Išskyros iš akies kartu su niežuliu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas), ašarojimas, neryškus matymas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pilvo skausmas ar patinimas, vidurių pūtimas, rėmuo, vidurių užkietėjimas.
- Niežulys.
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas.
- Plaštakų ar pėdų tirpimas.
- Burnos išopėjimas.
- Sąnarių skausmas ir patinimas.
- Burnos, odos ar akių džiūvimas.
- Sumažėjęs arba padidėjęs odos jautrumas.
- Karščio pylimai, drebulys, naktinis prakaitavimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po “Timka iki/EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Negalima vartoti vaisto iš pakuotės, kuri yra pažeista ar yra sugedimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Teva B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibas (kaip mesilatas).
- Kiekvienoje Imatinib Teva B.V. kietojoje kapsulėje yra 100 mg imatinibo (kaip mesilato).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, krospovidonas, magnio stearatas ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas. Kapsulės dangalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172). Išpaudų dažų sudėtis: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis.

Imatinib Teva B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės yra oranžinės, nepermatomos, su juodu užrašu “7629” ant kapsulės kūnelio ir juodu užrašu “TEVA” ant kapsulės dangtelio. Kapsulės turinys yra balti ar šviesiai gelsvi granuluoti milteliai. Kapsulės yra apytiksliai 19 mm ilgio ir 7 mm pločio.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės yra tiekiamos pakuotėmis po 60 arba 120 kietųjų kapsulių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kietosios kapsulės yra tiekiamos pakuotėmis po 20x1, 60x1, 120x1 arba 180x1 kietųjų kapsulių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Vengrija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Jungtinė Karalystė

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Čekija

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės

Imatinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.
3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Imatinib Teva B.V. ir kam jis vartojamas

Imatinib Teva B.V. yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos imatinibo. Šis vaistas veikia slopindamas nenormalių ląstelių augimą, sergant toliau išvardytomis ligomis. Jos apima ir kai kurių tipų vėžinius susirgimus.

Imatinib Teva B.V. vartojama gydyti:

- **Lėtinę mieloleukemiją (LML).** Tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai dažniausiai nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis), pradeda nekontroliuojamai augti.

Suaugusiems pacientams Imatinib Teva B.V. yra vartojamas gydyti pažengusiai ligos stadijai (blastinei krizei). Vaikams ir paaugliams Imatinib Teva B.V. gali būti vartojamas skirtingoms ligos stadijoms (lėtinei, akseleracijos fazei ir blastinei krizei).

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų ir vaikų:

- **Philadelphia chromosomai teigiamai ūminei limfoleukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfoleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Teva B.V. taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Hipereozinofilijos sindromui (HES) ir (arba) lėtinei eozinofilinei leukemijai (LEL) gydyti.** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais) pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.

- **Virškinimo trakto stromos naviką (VTSN).** VTSN – tai skrandžio ir žarnyno vėžys. Jis atsiranda dėl nekontroliuojamo šių organų pagalbinių audinio ląstelių augimo.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai** (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) gydyti. DFSP - tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Teva B.V. slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtą ligą bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei Jums kiltų kokių nors klausimų apie Imatinib Teva B.V. veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. Jums paskirs tik gydytojas, turintis kraujo vėžių arba solidinių navikų gydymo vaistais patirties.

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų, net jei jie skiriasi nuo bendrosios šiame lapelyje esančios informacijos.

Imatinib Teva B.V. vartoti negalima:

- jeigu yra alergija imatinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei ši sąlyga Jums tinka, **nevertokite Imatinib Teva B.V. ir apie tai pasakykite gydytojui.**

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V.:

- jeigu Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų,
- jeigu dėl pašalintos skydliaukės vartojate vaistinio preparato levotiroksino.
- jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Imatinib Teva B.V. gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.

Jei bet kuri šių sąlygų Jums tinka, **prieš pradėdami vartoti Imatinib Teva B.V., pasakykite gydytojui.**

Imatinib Teva B.V. vartojimo metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Teva B.V. poveikio Jūsų kūne gali kauptis skysčių (pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).

Jums vartojant Imatinib Teva B.V., gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistinis preparatas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Imatinib Teva B.V. taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug, o vartojimo patirties vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL, yra labai nedaug.

Kai kurių vaikų ir paauglių, vartojančių Imatinib Teva B.V., augimas gali būti lėtesnis nei įprasta. Todėl gydytojas tikrins augimą įprastų vizitų metu.

Kiti vaistai ir Imatinib Teva B.V.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto (tokių kaip paracetamolio) ir taip pat augalinių (tokių kaip jonažolės preparatų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistiniai preparatai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Teva B.V.. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Teva B.V. poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį, arba mažindami Imatinib Teva B.V. veiksmingumą. Imatinib Teva B.V. gali panašiai veikti kai kuriuos kitus vaistinius preparatus.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurie apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imatinib Teva B.V. nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Teva B.V. vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Teva B.V., kūdikio nežindykite.
- Pacientai Imatinib Teva B.V. vartojimo laikotarpiu dėl savo vaisingumo turi konsultuotis su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami šio vaisto galite jausti galvos svaigimą ar mieguistumą arba Jums gali pasireikšti neryškus matymas. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite bet kokios rūšies mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

3. Kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Teva B.V., kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Teva B.V. gali Jums padėti kovojant su šia būkle.

Tačiau visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Svarbu, kad vaisto vartotumėte tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Nenustokite vartoti Imatinib Teva B.V., nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip paskyrė gydytojas, arba jaučiate, kad šio vaisto Jums daugiau nereikia.

Kiek Imatinib Teva B.V. vartoti

Vartojimas suaugusiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. kapsulių gerti.

- **Jei gydoma LML:**
Įprasta pradinė dozė yra 600 mg vartojant vieną kapsulę po 400 mg ir 2 kapsules po 100 mg **kartą** per parą.
- **Jei gydoma VTSN:**
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po vieną kapsulę **kartą** per parą.

Jeigu sergate LML ar VTSN, gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę (2 tabletes), reikia gerti vieną tabletę ryte ir kitą tabletę vakare.

- Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:

Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant vieną kapsulę po 400 mg ir 2 kapsules po 100 mg kartą per parą.

- Jeigu gydoma MDS/MPL:

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant vieną kapsulę kartą per parą.

- Jeigu gydoma HES/LEL:

Pradinė dozė yra 100 mg, t.y. vartojant 1 kapsulę po 100 mg kartą per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant vieną kapsulę po 400 mg kartą per parą.

- Jeigu gydoma DFSP:

Dozė yra 800 mg per parą (2 tabletes), vartojant vieną kapsulę ryte ir kitą kapsulę vakare.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Teva B.V. kapsulių reikia duoti gerti vaikui. Imatinib Teva B.V. dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų paros dozė neturi būti didesnė kaip 800 mg esant LML ir 600 mg esant Ph teigiama ŪLL. Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę padalyti į dvi dalis (pusę dozės vartoti ryte ir kitą pusę – vakare).

Kada ir kaip vartoti Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. gerkite valgio metu.** Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų Imatinib Teva B.V. vartojimo metu.
- **Nurykite visą kapsulę užgerdami didele stikline vandens.** Kapsulių negalima atidaryti ir laužyti, nebent jas sunku nuryti (pvz., vaikams).
- Jeigu negalite nuryti kapsulės, galite ją atidaryti ir miltelius išstipinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių.
- Jei esate ar galite būti nėščia ir ketinate atidaryti kapsulę, su jos turiniu turite elgtis labai atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, į akis ir kad jo neįkvėptumėte. Atidarę kapsulę, nedelsdami nusiplaukite rankas.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Teva B.V. dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug kapsulių, **iš karto** kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicininės pagalbos. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Imatinib Teva B.V.

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite kai tik prisiminėte. Tačiau jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės nevartokite.
- Vėliau tęskite vaisto vartojimą įprastu režimu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai jis būna nesunkus ar vidutinio sunkumo.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **ir dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Greitai padidėjęs kūno svoris. Vartojant Imatinib Teva B.V. organizme gali pradėti kauptis skystis (t.y. pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas).
- Infekcijos požymiai – pavyzdžiui, karščiavimas, stiprus šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas. Imatinib Teva B.V. gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl galite greičiau užsikrėsti infekcinėmis ligomis.
- Netikėtas kraujavimas ar mėlynių susidarymas (be jokio sužalojimo).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **ir reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- Skausmas krūtinėje, nereguliarus širdies ritmas (širdies sutrikimų požymiai).
- Kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas arba skausmingas kvėpavimas (plaučių sutrikimų požymiai).
- Apsvaigimas, galvos svaigimas ar alpimas (Žemo kraujospūdžio požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas), taip pat apetito trūkumas, šlapimo patamsėjimas, pageltusi oda ar akių baltymai (kepenų sutrikimų požymiai).
- Bėrimas, odos paraudimas, taip pat pūslių atsiradimas ant lūpų, akių, odos arba burnos gleivinės, odos pleiskanojimas, karščiavimas, pakilę raudoni arba purpuriniai odos lopai, niežulys, deginimo pojūtis, pūslinis bėrimas (odos sutrikimų požymiai).
- Stiprus pilvo skausmas, vėmimas, tuštinimasis ar šlapinimasis su kraujo priemaiša, juodos spalvos išmatos (virškinimo trakto sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar galvos smegenų patinimo, požymiai).
- Labai sumažėjęs šlapimo kiekis, troškulys (inkstų sutrikimų požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas) kartu su viduriavimu ir vėmimu, pilvo skausmas arba karščiavimas (žarnų sutrikimų požymiai).
- Stiprus galvos skausmas, silpnumas arba galūnių ar veido paralyžius, pasunkėjusi kalba, staigus sąmonės praradimas (nervų sistemos sutrikimų požymiai).
- Išblyškusi oda, nuovargis ir dusulys, tamsus šlapimas (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai).
- Akies skausmas ar pablogėjusi rega.
- Skausmas klubo sąnariuose ar pasunkėjęs vaikščiojimas.
- Kojų ir rankų pirštų nutirpimas ar šalimas (Raynaud,s sindromo požymiai).
- Staigus odos patinimas ir paraudimas (odos infekcijos, vadinamos celiulitu, požymiai).
- Sutrikusi klausa.
- Raumenų silpnumas ir spazmas kartu su sutrikusiu širdies ritmu (požymiai, rodantys, kad pakito kalio kiekis Jūsų kraujyje).
- Mėlynės.
- Skrandžio skausmas kartu su šleikštuliu (pykinimu).
- Raumenų spazmai ir kartu pasireiškiantis karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, raumenų skausmas ar silpnumas (raumenų sutrikimų požymiai).
- Dubens srities skausmas, kartais kartu su pykinimu ir vėmimu, kartu su netikėtu kraujavimu iš makšties, galvos svaigimu ar alpimu dėl sumažėjusio kraujospūdžio (kiaušidžių ar gimdos sutrikimų požymiai).
- Pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir/arba sąnarių diskomfortas susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio, šlapimo rūgšties ir kalcio kiekis, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos bėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo

kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), lydimas dusulio, krūtinės skausmo/diskomforto, labai sumažėjusio šlapimo išsiskyrimo bei troškulio ir t.t. (alerginės reakcijos požymiai susiję su gydymu).

- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš anksčiau nurodytų reiškinių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Taip pat gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Bėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas, pasireiškę gydymo Imatinib Teva B.V. metu arba pabaigus gydymą Imatinib Teva B.V.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Anoreksija, sumažėjęs kūno svoris, sutrikęs skonio jautumas.
- Galvos svaigimas, silpnumas.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Išskyros iš akies kartu su niežuliu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvitas), ašarojimas, neryškus matymas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Pilvo skausmas ar patinimas, vidurių pūtimas, rėmuo, vidurių užkietėjimas.
- Niežulys.
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas.
- Plaštakų ar pėdų tirpimas.
- Burnos išopėjimas.
- Sąnarių skausmas ir patinimas.
- Burnos, odos ar akių džiūvimas.
- Sumažėjęs arba padidėjęs odos jautrumas.
- Karščio pylimai, drebulys, naktinis prakaitavimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

Jei bet kuris iš šių reiškinių tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Imatinib Teva B.V.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po “Tinka iki/EXP” nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Negalima vartoti vaisto iš pakuotės, kuri yra pažeista ar yra sugedimo požymių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Teva B.V. sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibas (kaip mesilatas).
- Kiekvienoje Imatinib Teva B.V. kietojoje kapsulėje yra 400 mg imatinibo (kaip mesilato).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, krospovidonas, magnio stearatas ir bėvandenis koloidinis silicio dioksidas. Kapsulės dangalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172). Išpaudų dažų sudėtis: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis.

Imatinib Teva B.V. išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės yra oranžinės, nepermatomos, su juodu užrašu “7630” ant kapsulės kūnelio ir juodu užrašu “TEVA” ant kapsulės dangtelio. Kapsulės turinys yra balti ar šviesiai gelsvi granuluoti milteliai. Kapsulės yra apytiksliai 23 mm ilgio ir 9 mm pločio.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės yra tiekiamos pakuotėmis po 30 arba 90 kietųjų kapsulių, supakuotų į lizdines plokšteles.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kietosios kapsulės yra tiekiamos pakuotėmis po 30x1 arba 90x1 kietųjų kapsulių, supakuotų į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Vengrija

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

Jungtinė Karalystė

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Čekija

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>