

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas
Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas
Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 50 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas

3. izmēra cietā kapsula [kapsula] ar gaiši dzeltenu vāciņu un gaiši dzeltenu korpusu, un melnas tintes uzdruku "50 mg".

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas

1. izmēra cietā kapsula ar gaiši oranžu vāciņu un gaiši oranžu korpusu, un melnas tintes uzdruku "100 mg".

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

00 izmēra cietā kapsula ar oranžu, necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, un melnas tintes uzdruku "400 mg".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Actavis ir indicēts, lai ārstētu:

- pediatrikus pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta;
- pediatrikus pacientiem ar Ph+ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušiem pacientiem Ph+ CML blastu krīzes laikā.
- pieaugušos un pediatrikus pacientus ar tikko diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph+ ALL), apvienojumā ar ķīmijterapiju.
- pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL monoterapijas veidā.
- pieaugušos pacientus ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR) gēnu pārkārtošanos.

- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofilisko sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofilu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noteikta.

Imatinib Actavis ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildes reakcijas pakāpe Ph⁺ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildes reakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējoša DFSP gadījumā. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav veikti kontrolēti pētījumi, kuru rezultāti pierādītu klīnisku ieguvumu vai labāku dzīvildzi šīs slimības gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk ārstam, kuram ir atbilstoša pieredze, ārstējot pacientus ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām un ļaundabīgām sarkomām.

Devas

Devas CML terapijai pieaugušajiem

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

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

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

Devas CML terapijai pediatriem pacientiem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m²). Bērniem ar CML hroniskā un progresējošā fāzē ir ieteicama deva 340 mg/m² dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg). Devu var lietot vienā reizē vai alternatīvi devu var sadalīt divās lietošanas reizēs – viena deva no rīta un otra vakarā. Pediatrikajā praksē ieteiktās devas pašlaik pamatojas uz datiem no ļoti neliela pediatriku pacientu skaita (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pieredze par bērnu, kuri jaunāki par 2 gadiem, ārstēšanu nav.

Devas palielināšanu no 340 mg/m² dienā uz 570 mg/m² dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var apsvērt bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības un smagu, ar leikozi nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgās terapijas;

citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jānovēro.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Imakrebin deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas ekspertiem, kuri piedalās šīs slimības ārstēšanā, jānovēro pacienti visās ārstēšanas fāzēs.

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

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ALL Imatiniba monoterapija ar 600 mg dienas devu ir droša, efektīva un var tikt piemērota līdz slimības progresa beigām.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatriskiem pacientiem

Devas bērniem ir jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar Ph+ ALL ir ieteicama attiecīgi 340 mg/m^2 liela zāļu dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ieteicamā Imatiniba deva ir 400 mg dienā.

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā ārstēšana ar Imatinibu tika turpināta līdz slimības progresēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ieteicamā Imatiniba deva ir 100 mg dienā.

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

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz pacientam novēro uzlabošanos.

Devas DFSP terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar DFSP ieteicamā imatiniba deva ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (*Institutional Upper Limit of Normal* – IULN jeb NAR) vai aknu transamināžu līmenis > 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz < 1,5 x NAR, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz < 2,5 x NAR. Pēc tam terapiju var turpināt, samazinot imatiniba dienas devu. Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg dienā vai no 800 mg līdz 600 mg, un bērniem no 340 mg/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā

HES/CEL (sākuma deva 100 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. S Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar iepriekšējo imatiniba devu (t.i., to, kādu liet.
MDS/MPD un GIST (sākuma deva 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar iepriekšējo imatiniba devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja recidivē ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $<50 \times 10^9/l$, atkārti 1. soli un terapiju turpina ar samazinātu 300 mg lielu imatiniba devu.
CML hroniskā fāze pediatriem pacientiem (lietojot 340 mg/m ² devu)	ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatiniba iepriekšējo devu (t.i., to, kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu -260 mg/m².
CML blastu krīzes un Ph+ ALL gadījumā (sākuma deva 600 mg)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 10 \times 10^9/l$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 400 mg. 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$, pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg.
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatriem pacientiem (sākuma deva 340 mg/m ²)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 10 \times 10^9/l$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$, pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m².
DFSP (sākuma deva 800 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Atsākt ārstēšanu ar 600 mg imatiniba devu. 3. Gadījumā, ja recidivē ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $<50 \times 10^9/l$, atkārti p. 1. un terapiju turpina ar

	samazinātu 400 mg lielu imatiniba devu.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits. ^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas.	

Īpašas pacientu grupas

Lietošana pediatriem: nav pieredzes par lietošanu bērniem ar CML, kuri jaunāki par 2 gadiem, un ar Ph+ ALL līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieejama ļoti ierobežota pieredze par lietošanu bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL.

Imatiniba drošums un efektivitāte bērniem ar MDS/MPD, DFSP, un HES/CEL, kuri jaunāki par 18 gadiem, klīniskajos pētījumos nav pierādīta. Pašlaik pieejamie publicētie dati ir apkopoti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija.

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

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotranferāze.

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

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

Lietošanas veids

Nozīmēto devu jālieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai uzdzerot lielu glāzi ūdens, lai samazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg vai 600 mg devas jālieto vienu reizi dienā, bet 800 mg devas jālieto pa 400 mg divas reizes dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem (bērniem), kuri nespēj norīt kapsulas, to saturu var izšķīdināt glāzē negāzētā ūdens vai ābolu sulas. Tā kā pētījumos ar dzīvniekiem novērota reproduktīvā toksicitāte, un nav zināms iespējamais risks cilvēka auglim, sievietēm reproduktīvā vecumā, atverot kapsulas jāiesaka piesardzīgi apieties ar kapsulu saturu un izvairīties no saskares ar ādu un acīm, kā arī neieelpot to (skatīt 4.6. apakšpunktu). Tūlīt pēc apiešanās ar atvērtām kapsulām jānomazgā rokas.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

Hipotireoze

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

Hepatotoksicitāte

Imatinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, un tikai 13% izdalās caur nierēm. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) rūpīgi jākontrolē perifērā asinsaina un aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ir jāievēro, ka GIST slimniekiem iespējamās metastāzes aknās, kā dēļ ir iespējami aknu darbības traucējumi.

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

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesēn diagnosticētu CML, kuri lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tāpēc ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacienta ķermeņa masu. Negaidīta, strauja pacienta ķermeņa masas palielināšanās ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jānozīmē piemēroti atbalstoši un terapeitiski pasākumi. Klīniskajos pētījumos šīs blakusparādības biežāk novēroja gados vecākiem pacientiem, kā arī pacientiem ar sirds slimību anamnēzē. Tāpēc, ārstējot pacientus ar sirds darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimību

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

Pacientiem ar hipereozinofilijas sindromu (HES) un slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā, atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi bija saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, lietojot sistēmiskos steroīdus, piemērojot asinsriti nodrošinošus pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirds darbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/hroniskas eozinofilās leikozes (CEL) pacientiem nepieciešams apsvērt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecības rūpīgu izvērtēšanu.

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

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ir aprakstīta gan kuņģa-zarnu trakta, gan intratumorālā asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievērojot pieejamos datus, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi) nav konstatēti. Tādēļ GIST slimnieki, ievērojot jebkādas etioloģijas asiņošanas iespēju, paaugstināta riska grupā neietilpst. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un asiņošanas tendence ir attiecināmas uz GIST klīniskās gaitas īpašībām, visiem šāda veida pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

Fototoksicitāte

Jāizvairās no tiešas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina fototoksicitātes riska dēļ, kas ir saistīts ar imatiniba lietošanu. Pacienti ir jāinformē par piesardzības pasākumiem, tādiem kā aizsargājoša apģērba un sauļošanās krēma ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF) lietošanu.

Trombotiska mikroangiopātija

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitoru (TKIs) lietošana saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), tajā skaitā individuālu gadījumu ziņojumiem par Imatinib Actavis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto Imatinib Actavis, rodas laboratoriskās vai klīniskās atrades, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ir jāpārtrauc un rūpīgi jāizvērtē TMA, tajā skaitā nosakot ADAMTS13 aktivitāti un anti-ADAMTS13 antivielas. Ja anti-ADAMTS-13 antivielu līmenis ir paaugstināts kombinācijā ar zemu ADAMTS 13 aktivitāti, ārstēšanu ar Imatinib Actavis nedrīkst turpināt.

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, sakarā ar paaugstināto alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltumvielas, kas saista imatinibu) līmeni plazmā šiem pacientiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto mazākā sākuma deva. Ārstējot pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Pediatriskā populācija

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

Palīgviela(s)

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

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

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) var būtiski samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, kam sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un AUC_(0-∞) samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskاربazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja EIPEL. Jāizvairās no vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka imatinibs inhibē CYP3A4. Tāpēc, lietojot imatinibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoīdu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezumību, docetakselu un hinidīnu), ieteicams

ievērot piesardzību. Imatinibs var paaugstināt citu CYP3A4 metabolizēto zāļu (piemēram, triazolbenzodiazepīnu, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatoru, noteiktu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, t.i., statīnu u.c.) koncentrāciju plazmā.

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

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

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

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

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija, un kuri saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba terapijas laikā var pavājināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav zināms.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Actavis jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos cilvēka mātes pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka mātes pienā. Pētījumā vienai pacientei imatiniba un tā metabolīta koncentrācijas pienā un plazmā attiecība bija attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka mātes pienā pārsvarā izdalās imatiniba metabolīts. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu kopējā iedarbība būs neliela (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Actavis.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos nenovēroja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, kaut arī tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma imatinibu, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā ar imatinibu ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

CML klīniskajos pētījumos 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgas interferona terapijas pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamajām blakusparādībām. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamajām blakusparādībām.

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

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

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūska un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūska vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidruma aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un lietojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus atbalstošus aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi – izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēja un nieru mazspēja anamnēzē, ir iestājusies nāve. Pediatriiskajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav iegūti.

Blakusparādības

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

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

1. tabulā ir minētas blakusparādības un to sastopamības biežums.

1. tabula. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepsis</i>
<i>Reti</i>	<i>Sēnīšu infekcija</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>B hepatīta reaktivācija*</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	<i>Audzēja sabrukšanas sindroms</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*</i>
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	<i>Anafilaktiskais šoks*</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	<i>Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija</i>
<i>Bieži</i>	<i>Pancitopēnija, febrila neitropēnija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofilija, limfadenopātija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Anoreksija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Hipokaliēmija, palielināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hiperkaliēmija, hipomagnijiēmija</i>
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Bezmiegs</i>
<i>Retāk</i>	<i>Depresija, samazināta dzimumtieksme, trauksme</i>
<i>Reti</i>	<i>Apjukuma stāvoklis</i>
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	<i>Galvassāpes²</i>
<i>Bieži</i>	<i>Reibonis, parestēzija, garšas sajūtu traucējumi, hipoestēzija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs</i>
<i>Reti</i>	<i>Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Smadzeņu tūska*</i>
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	<i>Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze</i>
<i>Retāk</i>	<i>Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska</i>
<i>Reti</i>	<i>Katarakta, glaukoma, papillas tūska</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Stiklveida ķermeņa asiņošana*</i>
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo, troksnis ausīs (tinnīts), dzirdes zudums</i>

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

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks <i>corpus luteum</i> /hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidruma aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, drudzis, anasarka, drebuļi, trīsas
<i>Retāk</i>	Sāpes krūškurvī, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Kermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Kermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

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

- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu CML un pacientiem ar GIST.
- 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tajā skaitā sastrēguma sirds mazspēju, biežāk novēroja pacientiem ar transformētu CML nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, asiņošanu) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu CML (CML-AP un CML-BC).
- 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu CML (CML-AP un CML-BC) nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 6+7 Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST.
- 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
- 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
- 10 Muskuļu un kaulu sāpes un ar tām saistīti traucējumi biežāk novēroti pacientiem ar CML nekā pacientiem ar GIST.
- 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, it īpaši neitropēnija un trombocitopēnija, kas biežāk novērotas, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījumā). Tomēr citopēniju sastopamības biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANS < 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimību akcelerācijas fāzē novēro 4-6 reizes biežāk (59%-64% un 44%-63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un <1% pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu vidējais ilgums parasti bija robežās attiecīgi no 2 līdz 3 un no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var novērst vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu, bet retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi. Pediatriskiem pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tajā skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaužas pirmo dažu mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

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

Bioķīmiskie rādītāji

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par zāļu devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Literatūrā aprakstīti un saņemti spontāni ziņojumi par atsevišķiem imatinibā pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā šajos gadījumos ziņotais iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk.

Pieaugušo populācija

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

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

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

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

Pediātriskā populācija

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

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīna kināzes inhibitori, ATK kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulāra olbaltumvielas-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzes (TK) aktivitāti, kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (CŠF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas mediētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielas – tirozīnkināzes – inhibitors, kas *in vitro*, šūnu un *in vivo* līmenī spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīna kināzi. Savienojums selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leikēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML pacientiem un akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) pacientiem.

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

Imatinibs ir arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora inhibitors atvasinātajās trombocītu (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, un nomāc arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija kā saplūšanas sekas ar dažādiem partnerolbaltumiem vai būtiska metaboliska PDGF veidošanās. Imatinibs nomāc šūnu signālu pārvadi un proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Imatiniba efektivitāte pamatojas uz kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem un dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Nav veikti kontrolēti klīniskie pētījumi, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pieaugumu.

Plašs, starptautisks, atklāts, nekontrolēts II fāzes pētījums tika veikts, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) CML slimības blastu krīzes fāzē. Turklāt, divos I fāzes pētījumos (pacientiem ar CML vai akūtu Ph⁺ leikozi) un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Klīniskajā pētījumā 38% pacientu vecums bija ≥ 60 gadi un 12% pacientu vecums bija ≥ 70 gadi.

Mieloīdo blastu krīze: pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdo blastu krīzi. 95 pacienti (37%) iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju ("iepriekš ārstētie" pacienti) akcelerācijas fāzes vai blastu krīzes ārstēšanai, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams lietot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākuma deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu (t.i., blastu izžušana no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu atjaunošanās kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā), vai CML atgriešanos hroniskajā fāzē. Šajā pētījumā 31% pacientu tika panākta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu) (2.tabula). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%), salīdzinot

ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik vidējās dzīvildzes rādītājs iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

Limfoīdo blastu krīze: I fāzes pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots ($n=10$). Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 70%. Tās ilgums – no 2 līdz 3 mēnešiem.

2. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem CML pētījumā

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

Pediatrikie pacienti: kopumā 26 pediatrikie pacienti < 18 gadu vecumā ar CML hroniskā fāzē ($n=11$) vai ar CML blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozi ($n=15$) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šie pacienti iepriekš bija saņēmuši spēcīgu terapiju - 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² dienā ($n=5$), 340 mg/m² dienā ($n=9$), 440 mg/m² dienā ($n=7$) un 570 mg/m² dienā ($n=5$). No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citogēnētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citogēnētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju - 77%.

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

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

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Tikko diagnosticēts Ph+ ALL: Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 tikko diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to kā vienīgo līdzekli, daudz labāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3%, salīdzinājumā ar 50%; $p=0,0001$). Kad glābjošā terapija ar imatinibu tika piemērota pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība pēc 2 terapijas nedēļām bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazinājumu ar imatinibu ārstētajiem pacientiem, nekā ķīmijterapijas grupā ($p=0,02$). Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt tabulu Nr. 3.), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma uzstādījumu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan remisijas ilguma ($p=0,01$), gan dzīvildzes bez slimības ziņā ($p=0,02$).

211 tikko diagnosticētu Ph+ ALL pacientu grupā novērotie rezultāti četros nekontrolētos klīniskajos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) saskan ar rezultātiem, kas aprakstīti iepriekš. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt tabulu Nr. 3.) izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju 93% (147 no 158 novērtējamajiem pacientiem) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 90% (19 no 21 novērtējama pacienta). Pilnīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs bija 48% (49 no 102 novērtējamajiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un divu iepriekšējo pētījumu (AJP01 un AUS01) rezultātus (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$).

Tabula Nr. 3 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3., 4., 5. dienā lietojot i.v.; MTX 12 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² 6.-7., 13.-16. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 1 mg 7. un 14. dienā lietojot i.v.; IDA 8 mg/m ² 7., 8., 14. un 15. dienā lietojot i.v. (0,5 st.); CP 500 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 60 mg/m ² 22.-25., 29.-32. dienā lietojot i.v.
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² 1. un 15. dienā lietojot i.v. (24 st); 6-MP 25 mg/m ² 1.-20. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.).
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (de novo Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² 1.-3., 15.-16. dienā lietojot i.v.; VCR 2 mg kopējā devā 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot i.v.; CP 750 mg/m ² 1. un 8. dienā lietojot i.v.; prednizons 60 mg/m ² 1.-7., 15.-21. dienā lietojot iekšķīgi; IDA 9 mg/m ² 1.-28. dienā lietojot iekšķīgi; MTX 15 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Ara-C 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; metilprednizolons 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli.
Konsolidācija (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 st. 1.-4. dienā lietojot i.v. (3 st); mitoksantrons 10 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli; metilprednizolons 40 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 2 mg 6., 13. un

	20. dienā lietojot i.v.; daunorubicīns 45 mg/m ² 6.-7., 13.-14. dienā lietojot i.v.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² 26. un 46. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā lietojot i.v. (1 st.); 6-MP 60 mg/m ² 26.-46. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; vindsēns 3 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.; MTX 1,5 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.); etoposīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā lietojot i.v. (3 st, ik pēc 12 st).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (3 st.); daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (1 st.); vinkristīns 1,3 mg/m ² 1., 8., 15. un 21. dienā lietojot i.v.; prednizolons 60 mg/m ² dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Mainīgs ķīmijterapijas kurss: lielu devu ķīmijterapijas kurss ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.) un Ara-C 2 g/m ² 2-3. dienā lietojot i.v. (ik pēc 12 h), atkārtot 4 reizes
Balstterapija	VCR 1,3 g/m ² 1. dienā lietojot i.v.; prednizolons 60 mg/m ² 1-5. dienā lietojot iekšķīgi.
Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD režīms: CP 300 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (3 st., ik pēc 12 st.); vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā lietojot i.v.; doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā lietojot i.v. (24 st.); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.), Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā lietojot i.v. (2 st., ik pēc 12 stundām) (kopumā 8 kursi).
Balstterapija	VCR 2 mg katru mēnesi lietojot i.v. 13 mēnešus; prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visi ārstēšanas režīmi ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

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

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

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2., 3., 16. un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā

Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1–4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

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

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

Recidivējošs/refraktārs Ph+ ALL: Lietojot imatinibu kā vienīgo līdzekli pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģisku atbildes reakciju novēroja 30% (9% pilnīgu) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju novēroja 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejas programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL bija robežās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamajiem pacientiem bija robežās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatiniba lietošanu šīs indikācijas gadījumā ir ļoti ierobežota un ir balstīta uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Nav klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu dzīvildzes pagarināšanā. Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā imatinibs tika pārbaudīts dažādu pacientu grupās, kuri cieta no dzīvību apdraudošām slimībām, saistītām ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (*complete haematological response* - CHR) un viens

pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (*partial haematological response* - PHR). Tajā pat laikā veicot oriģinālo datu analīzi, trim no četriem pacientiem, kuriem konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, novēroja hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums bija robežās no 20 līdz 72 gadiem.

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

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacients tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika novērota PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 79 gadiem. Nesena publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinibu vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko anomāliju izzušanu un saplūšanas transkripta samazinājumu vai izzušanu pēc RT-PCR mērījumu rezultātiem. Hematoloģiskās atbildes reakcijas turpinājās vidēji 49 mēnešus (robežās no 19-60) un citoģenētiskās atbildes reakcijas – attiecīgi 47 mēnešus (robežās no 16-59). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes uzstādīšanas ir 65 mēneši (robežās no 25-234). Imatiniba lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabojumu.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatriem pacientiem ar MDS/MDP. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar PDGFR gēnu izmaiņām saistītu MDS/MDP. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem un lietotā imatiniba deva bija 50 mg/m² dienā vai devu robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju, citoģenētisku atbildes reakciju un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) imatiniba novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100 līdz 1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās, sāņemot 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskās patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem novēroja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem, vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesen veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (robežās no 13-67 mēnešiem). Šo pacientu vecums bija robežās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa – zarnu trakta orgānu sistēmās.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) imatiniba novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100 līdz 1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās, sāņemot 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem novēroja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem, vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesēn veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (robežās no 13-67 mēnešiem). Šo pacientu vecums bija robežās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanos. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa – zarnu trakta orgānu sistēmās.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatrikiem pacientiem ar HES/CEL nav. 3 publikācijās ziņots par trīs (3) pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos saistītu HES un CEL. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 16 gadiem un lietotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai devu robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, citoģenētisku atbildes reakciju un/vai molekulāru atbildes reakciju.

DFSP klīniskie pētījumi

Tika veikts viens, atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā piedalījās 12 pacienti ar DFSP un kuri tika ārstēti ar devu 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums bija robežās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastazējošs, lokāli recidivējošs pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīts par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārie efektivitātes pierādījumi pacientiem pamatojās uz objektīviem atbildes reakcijas raksturlielumiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, sekojoši tika veikta ķirurģiska slimības izārstēšana. Vidējais ārstēšanas laiks pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kuri ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. 5 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Vidējais ārstēšanas laiks publicētajā literatūrā bija robežās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem imatiniba lietotājiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tika novērota translokācija t(17:22)(q22;q13) vai tā gēna produkts.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatrikiem pacientiem ar DFSP. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem un lietotā imatiniba deva 50 mg dienā vai devās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

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

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Novērota liela imatiniba plazmas AUC mainība dažādiem pacientiem pēc iekšķīgas devas lietošanas. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, imatiniba uzsūkšanās ātrums nedaudz samazinājās (C_{max} samazinājās par 11% un t_{max} pagarinājās par

1,5 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējās kuņģa-zarnu trakta operācijas ietekme uz zāļu uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiuurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi, tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) spēj klīniski nozīmīgi nomākt imatiniba metabolismu.

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

Eliminācija

Pamatojoties uz atklāto savienojuma(t) daudzumu pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts izkārnījumos (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% izkārnījumos), atlikusī daļa ir metabolīti.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota lietošana vienu reizi dienā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums bija lineārs un proporcionāls devas lielumam imatiniba devām robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba kinētika nemainās, un, ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos tās akumulācija 1,5-2,5-kārtīga.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izklijēšanas tilpumu (pacientiem > 65 gadu vecumā, tas palielinās par 12%). Tiek uzskatīts, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādejādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st., turpretim pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai (kg). Pacienta dzimums neietekmē imatiniba kinētiku.

Farmakokinētika pediatrikajā populācijā

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī bērniem imatinibs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri. Bērniem lietotās devas 260 mg/m² dienā un 340 mg/m² dienā nodrošināja zāļu iedarbību,

kas atbilst attiecīgi pieaugušajiem lietotajām 400 un 600 mg imatiniba devām. Salīdzinot $AUC_{(0-24)}$ 8. dienā un 1. dienā pēc devas 340 mg/m² dienā lietošanas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas reizi dienā, ir konstatēta 1,7-kārtēja devas akumulācija.

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

Orgānu darbības traucējumi

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi liecina par vieglām līdz vidēji smagām hematoloģiskām izmaiņām žurkām, suņiem un pērtiķiem, vienlaikus ar izmaiņām kaulu smadzenēs žurkām un suņiem.

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

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

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

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

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

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

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām novēroja sarkanus izdalījumus no maksts grūsnības 14. dienā vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas iekšķīgi saņēma 45 mg/kg dienā. Tādas pašas devas lietošanas gadījumā palielinājās arī nedzīvi dzimušu mazuļu, kā arī 0. vai 4. pēcdzemdību dienā mirušo mazuļu skaits. Pēcnācēju 1. paaudzē (F_1), lietojot šo devu, vidējā ķermeņa masa no dzimšanas līdz dzīvnieku nonāvēšanai un metienu skaits, kas sasniedza prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes dzīvnieku fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, palielinājās resorbcijas biežums un samazinājās dzīvo augļu skaits. Deva, kuru lietojot nenovēro ietekmi (*NOEL - no observed effect level*) dzīvnieku mātītēm un F_1 paaudzes pēcnācējiem bija 15 mg/kg dienā (atbilst vienai ceturtajai daļai no maksimālās devas cilvēkam 800 mg).

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

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc dzimšanas) netika identificēti jauni mērķorgāni salīdzinājumā zināmajiem mērķorgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja pie apmēram 0,3 līdz 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā pediatrikajā populācijā lietotā deva, lietojot maksimālo ieteicamo devu – 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota dzīvnieku mazuļiem (aptuveni atšķiršanas laikā), pie apmēram 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā pediatrikajā populācijā lietotā deva, lietojot maksimālo ieteicamo devu - 340 mg/m².

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

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

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

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

Aktīvā viela imatinibs rada vides risku ūdenstilpņu nogulsnēs dzīvojošiem organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Kopovidons

Krospovidons

Nātrija stearilfumarāts

Hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Kapsulas korpuss

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds(E172)

Drukājamā tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

Amonjaka šķīdums

Kālija hidroksīds

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Kopovidons

Krospovidons

Nātrija stearilfumarāts

Hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Kapsulas korpuss

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds(E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukājamā tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

Amonjaka šķīdums

Kālija hidroksīds

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Kopovidons

Krospovidons

Nātrija stearilfumarāts

Hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Kapsulas korpuss

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds(E172)

Sarkanais dzelzs oksīds(E172)

Melnais dzelzs oksīds(E172)

Drukājamā tinte

Šellaka glazūra-45%

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

28% amonija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas

Al/PVH/Aclar blisteri. Viens blisters satur 10 kapsulas.

Katrs iepakojums satur 30 vai 90 kapsulas.

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas

Al/PVH/Aclar blisteri. Viens blisters satur 8 vai 10 kapsulas.

Katrs iepakojums satur 24, 48, 60, 96, 120 vai 180 kapsulas.

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

Al/PVH/PVDH blisteri. Viens blisters satur 10 kapsulas.

Katrs iepakojums satur 10, 30, 60, vai 90 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sievietes reproduktīvā vecumā, kas rīkojas ar atvērtām kapsulām

Tā kā pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti, un iespējamais risks cilvēka auglim nav zināms, reproduktīvā vecuma sievietes, kas atver kapsulas, jābrīdina, ka ar kapsulu saturu

jārīkojas piesardzīgi un ir jāizvairās no tā saskares ar ādu un acīm, kā arī jāizvairās to ieelpot (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pēc rīkošanās ar atvērtām kapsulām tūlīt jāmazgā rokas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 17. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 0,19 mg lecitīna (soja) (E322)

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 0,75 mg lecitīna (soja) (E322)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

Apaļas (9,2 mm diametrā), abpusēji izliektas, tumši dzeltenas vai brūnganas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu kompānijas logo un otrā pusē iespiestu „36” ar dalījuma līniju.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

Ovālas (18,6x6,6 mm), abpusēji izliektas, tumši dzeltenas vai brūnganas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu kompānijas logo un otrā pusē iespiestu „37” ar dalījuma līniju.

Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes sadalīšanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Actavis ir indicēts, lai ārstētu:

- pediatrikus pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta;
- pediatrikus pacientiem ar Ph+ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušiem pacientiem Ph+ CML blastu krīzes laikā.
- pieaugušos un pediatrikus pacientus ar tikko diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph+ ALL), apvienojumā ar ķīmijterapiju.
- pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL monoterapijas veidā.
- pieaugušos pacientus ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR) gēnu pārkārtošanos.

- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofilisko sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofilu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFRα pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noteikta.

Imatinib Actavis ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildes reakcijas pakāpe Ph+ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildes reakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējoša DFSP gadījumā. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav veikti kontrolēti pētījumi, kuru rezultāti pierādītu klīnisku ieguvumu vai labāku dzīvildzi šīs slimības gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk ārstam, kuram ir atbilstoša pieredze, ārstējot pacientus ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām un ļaundabīgām sarkomām.

Devas

Devas CML terapijai pieaugušajiem

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

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

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

Devas CML terapijai pediatriem pacientiem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar CML hroniskā un progresējošā fāzē ir ieteicama deva $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg). Devu var lietot vienā reizē vai alternatīvi devu var sadalīt divās lietošanas reizēs – viena deva no rīta un otra vakarā. Pediatrikajā praksē ieteiktās devas pašlaik pamatojas uz datiem no ļoti neliela pediatriku pacientu skaita (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pieredze par bērnu, kuri jaunāki par 2 gadiem, ārstēšanu nav.

Devas palielināšanu no $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā uz $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var apsvērt bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības un smagu, ar leikozi nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgās terapijas;

citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jānovēro.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Imakrebin deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas ekspertiem, kuri piedalās šīs slimības ārstēšanā, jānovēro pacienti visās ārstēšanas fāzēs.

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

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ALL Imatiniba monoterapija ar 600 mg dienas devu ir droša, efektīva un var tikt piemērota līdz slimības progresa beigām.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatriem pacientiem

Devas bērniem ir jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar Ph+ ALL ir ieteicama attiecīgi 340 mg/m^2 liela zāļu dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ieteicamā Imatiniba deva ir 400 mg dienā.

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā ārstēšana ar Imatinibu tika turpināta līdz slimības progresēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ieteicamā Imatiniba deva ir 100 mg dienā.

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

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, līdz pacientam novēro uzlabošanos.

Devas DFSP terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar DFSP ieteicamā imatiniba deva ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (*Institutional Upper Limit of Normal – IULN* jeb NAR) vai aknu transamināžu līmenis > 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz < 1,5 x NAR, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz < 2,5 x NAR. Pēc tam terapiju var turpināt, samazinot imatiniba dienas devu. Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg dienā vai no 800 mg līdz 600 mg, un bērniem no 340 mg/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā

HES/CEL (sākuma deva 100 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. S Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar iepriekšējo imatiniba devu (t.i., to, kādu liet.
MDS/MPD un GIST (sākuma deva 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar iepriekšējo imatiniba devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja recidivē ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $<50 \times 10^9/l$, atkārti 1. soli un terapiju turpina ar samazinātu 300 mg lielu imatiniba devu.
CML hroniskā fāze pediatriskiem pacientiem (lietojot 340 mg/m ² devu)	ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatiniba iepriekšējo devu (t.i., to, kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu -260 mg/m².
CML blastu krīzes un Ph+ ALL gadījumā (sākuma deva 600 mg)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 10 \times 10^9/l$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozī (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozī, imatiniba devu samazina līdz 400 mg. 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozī, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$, pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg.
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatriskiem pacientiem (sākuma deva 340 mg/m ²)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 10 \times 10^9/l$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozī (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozī, imatiniba devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozī, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$, pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m².
DFSP (sākuma deva 800 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Atsākt ārstēšanu ar 600 mg imatiniba devu. 3. Gadījumā, ja recidivē ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $<50 \times 10^9/l$, atkārti p. 1. un terapiju turpina ar samazinātu 400 mg lielu imatiniba devu.

ANS = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits.

^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas.

Īpašas pacientu grupas

Lietošana pediatriem: nav pieredzes par lietošanu bērniem ar CML, kuri jaunāki par 2 gadiem, un ar Ph+ ALL līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieejama ļoti ierobežota pieredze par lietošanu bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL.

Imatiniba drošums un efektivitāte bērniem ar MDS/MPD, DFSP, un HES/CEL, kuri jaunāki par 18 gadiem, klīniskajos pētījumos nav pierādīta. Pašlaik pieejamie publicētie dati ir apkopoti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija.

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

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotranferāze.

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

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

Lietošanas veids

Ja nepieciešamas vismaz 400 mg lielas devas (informāciju par ieteicamajām devām skatīt iepriekš), ir pieejamas 400 mg tabletes (nedalāmas).

Gadījumiem, kad jāizmanto citas devas, nevis 400 mg un 800 mg (skatīt devu ieteikumus iepriekš), ir pieejama 100 mg dalāma tablete.

Nozīmēto devu jālieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai uzdzerot lielu glāzi ūdens, lai samazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg vai 600 mg devas jālieto vienu reizi dienā, bet 800 mg devas jālieto pa 400 mg divas reizes dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem, kur nespēj norīt apvalkotās tabletes, tās atlausa izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens, vai ābolu sulas. Nepieciešamais tablešu daudzums ar karoti jāiemaisa atbilstošā tilpumā dzēriena (100 mg tablete jāiemaisa aptuveni 50 ml dzēriena, bet 400 mg tablete jāiemaisa aptuveni 200 ml dzēriena). Šī suspensija jāizdzer, tiklīdz tabletes pilnībā izšķīdušas.

4.3. Kontrindikācijas

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

Paaugstināta jutība pret soju vai zemesriekstiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Vienlaicīga imatiniba un zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazona, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai divšķautņņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) lietošana var būtiski samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tāpēc jāizvairās no imatiniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipotireoze

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

Hepatotoksicitāte

Imatinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, un tikai 13% izdalās caur nierēm. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) rūpīgi jākontrolē perifērā asinsaina un aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ir jāievēro, ka GIST slimniekiem iespējamās metastāzes aknās, kā dēļ ir iespējami aknu darbības traucējumi.

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

Šķidruma aizture

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

Pacienti ar sirds slimību

Pacienti ar sirds slimībām vai sirds mazspējas riska faktoriem, vai arī nieru mazspēju anamnēzē ir rūpīgi jānovēro, un ikviens patients ar sirds vai nieru mazspēju saistītām pazīmēm vai simptomiem ir jāizmeklē un jāārstē.

Pacienti ar hipereozinofilijas sindromu (HES) un slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā, atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi bija saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, lietojot sistēmiskos steroīdus, piemērojot asinsriti nodrošinošus pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirds darbības traucējumiem, pirms

imatiniba lietošanas HES/hroniskas eozinofilās leikozes (CEL) pacientiem nepieciešams apsvērt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecības rūpīgu izvērtēšanu.

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

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ir aprakstīta gan kuņģa-zarnu trakta, gan intratumorālā asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievērojot pieejamos datus, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi) nav konstatēti. Tādēļ GIST slimnieki, ievērojot jebkādas etioloģijas asiņošanas iespēju, paaugstināta riska grupā neietilpst. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un asiņošanas tendence ir attiecināmas uz GIST klīniskās gaitas īpašībām, visiem šāda veida pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

Fototoksicitāte

Jāizvairās no tiešas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina fototoksicitātes riska dēļ, kas ir saistīts ar imatiniba lietošanu. Pacienti ir jāinformē par piesardzības pasākumiem, tādiem kā aizsargājoša apģērba un sauļošanās krēma ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF) lietošanu.

Trombotiska mikroangiopātija

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitoru (TKIs) lietošana saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), tajā skaitā individuālu gadījumu ziņojumiem par Imatinib Actavis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto Imatinib Actavis, rodas laboratoriskas vai klīniskas atrades, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ir jāpārtrauc un rūpīgi jāizvērtē TMA, tajā skaitā nosakot ADAMTS13 aktivitāti un anti-ADAMTS13 antivielas. Ja anti-ADAMTS-13 antivielu līmenis ir paaugstināts kombinācijā ar zemu ADAMTS 13 aktivitāti, ārstēšanu ar Imatinib Actavis nedrīkst turpināt.

Laboratoriskie izmeklējumi

Imatiniba terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. CML pacientu ārstēšana ar imatinibu ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju. Tomēr šo citopēniju rašanās drīzāk ir saistīta ar ārstējamās

slimības stadiju, un tās biežāk novēroja pacientiem ar CML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos nekā pacientiem ar CML hroniskajā fāzē. Imatiniba terapiju var pārtraukt vai samazināt devu atbilstoši ieteikumiem 4.2. apakšpunktā.

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, sakarā ar paaugstināto alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltumvielas, kas saista imatinibu) līmeni plazmā šiem pacientiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto mazākā sākuma deva. Ārstējot pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Pediatriskā populācija

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

Palīgvielas

Lecitīns (soja)

Šīs zāles satur lecitīnu (soju). Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti, kuriem ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

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

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) var būtiski samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, kam sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un AUC_(0-∞) samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC

samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja EIPEL. Jāizvairās no vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

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

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

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

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

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

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija, un kuri saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba terapijas laikā var pavājināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav zināms.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Actavis jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos cilvēka mātes pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka mātes pienā. Pētījumā vienai pacientei imatiniba un tā metabolīta koncentrācijas pienā un plazmā attiecība bija attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka mātes pienā pārsvarā izdalās imatiniba metabolīts. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu kopējā iedarbība būs neliela (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Actavis.

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos nenovēroja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, kaut arī tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma imatinibu, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā ar imatinibu ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

CML klīniskajos pētījumos 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgas interferona terapijas pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamajām blakusparādībām. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamajām blakusparādībām.

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

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

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūsku un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūsku vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidruma aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un lietojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus atbalstošus aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi – izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē, ir iestājusies nāve. Pediatriiskajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav iegūti.

Blakusparādības

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

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

1. tabulā minētas blakusparādības un to sastopamības biežums.

1. tabula. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti</i>	<i>Sēnīšu infekcija</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>B hepatīta reaktivācija*</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	<i>Audzēja sabrukšanas sindroms</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Audzēja asiņošana/audzēja nekroze</i>
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	<i>Anafilaktiskais šoks*</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	<i>Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija</i>
<i>Bieži</i>	<i>Pancitopēnija, febrila neitropēnija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofilija, limfadenopātija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Anoreksija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Hipokaliēmija, palielināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hiperkaliēmija, hipomagnēmijs</i>
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Bezmiegs</i>
<i>Retāk</i>	<i>Depresija, samazināta dzimumtieksme, trauksme</i>
<i>Reti</i>	<i>Apjukuma stāvoklis</i>
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	<i>Galvassāpes²</i>
<i>Bieži</i>	<i>Reibonis, parestēzija, garšas sajūtu traucējumi, hipoestēzija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs</i>
<i>Reti</i>	<i>Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Smadzeņu tūska*</i>
Acu bojājumi	

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

	artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Avaskulāra nekroze/ gūžas nekroze*, augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, biežāka urinācija
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazpēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks <i>corpus luteum</i> /hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidruma aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, drudzis, anasarka, drebuļi, trīsas
<i>Retāk</i>	Sāpes krūškurvī, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Kermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Kermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

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

- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu CML un pacientiem ar GIST.
- 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tajā skaitā sastrēguma sirds mazspēju, biežāk novēroja pacientiem ar transformētu CML nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, asiņošanu) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu CML (CML-AP un CML-BC).
- 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu CML (CML-AP un CML-BC) nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 6+7 Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST.
- 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
- 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
- 10 Muskuļu un kaulu sāpes un ar tām saistīti traucējumi biežāk novēroti pacientiem ar CML nekā pacientiem ar GIST.
- 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, it īpaši neitropēnija un trombocitopēnija, kas biežāk novērotas, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījumā). Tomēr citopēniju sastopamības biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANS < 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimību akcelerācijas fāzē novēro 4-6 reizes biežāk (59%-64% un 44%-63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti

< 10 x 10⁹/l) novēro attiecīgi 3,6% un <1% pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu vidējais ilgums parasti bija robežās attiecīgi no 2 līdz 3 un no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var novērst vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu, bet retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi. Pediatriem pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tajā skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaužas pirmo dažu mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

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

Bioķīmiskie rādītāji

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par zāļu devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Literatūrā aprakstīti un saņemti spontāni ziņojumi par atsevišķiem imatiniba pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā šajos gadījumos ziņotais iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk.

Pieaugušo populācija

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīna kināzes inhibitori, ATK kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulāra olbaltumvielas-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzes (TK) aktivitāti, kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (CSF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas mediētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielas – tirozīnkināzes – inhibitors, kas *in vitro*, šūnu un *in vivo* līmenī spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīna kināzi. Savienojums selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leukēmiskās šūnās, kas nemitas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML pacientiem un akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) pacientiem.

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

Imatinibs ir arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora inhibitors atvasinātajās trombocītu (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, un nomāc arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija kā saplūšanas sekas ar dažādiem partnerolbaltumiem vai būtiska metaboliska PDGF veidošanās. Imatinibs nomāc šūnu signālu pārvadi un proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Imatiniba efektivitāte pamatojas uz kopējās hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītājiem un dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Nav veikti kontrolēti klīniskie pētījumi, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pieaugumu.

Plašs, starptautisks, atklāts, nekontrolēts II fāzes pētījums tika veikts, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) CML slimības blastu krīzes fāzē. Turklāt, divos I fāzes pētījumos (pacientiem ar CML vai akūtu Ph+ leikozi) un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Klīniskajā pētījumā 38% pacientu vecums bija ≥ 60 gadi un 12% pacientu vecums bija ≥ 70 gadi.

Mieloīdo blastu krīze: pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdo blastu krīzi. 95 pacienti (37%) iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju ("iepriekš ārstētie" pacienti) akcelerācijas fāzes vai blastu krīzes ārstēšanai, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams lietot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākuma deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu (t.i., blastu izzušana no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu atjaunošanās kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā), vai CML atgriešanos hroniskajā fāzē. Šajā pētījumā 31% pacientu tika panākta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu) (2.tabula). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik vidējās dzīvildzes rādītājs iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

Limfoido blastu krīze: I fāzes pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots ($n=10$). Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 70%. Tās ilgums – no 2 līdz 3 mēnešiem.

2. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem CML pētījumā

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

Pediatriiskie pacienti: kopumā 26 pediatriiskie pacienti < 18 gadu vecumā ar CML hroniskā fāzē ($n=11$) vai ar CML blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozi ($n=15$) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šie pacienti iepriekš bija saņēmuši spēcīgu terapiju - 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² dienā ($n=5$), 340 mg/m² dienā ($n=9$), 440 mg/m² dienā ($n=7$) un 570 mg/m² dienā ($n=5$). No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citogēnētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citogēnētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju - 77%.

Kopumā 51 pediatriisks pacients ar nesen diagnosticētu un neārstētu CML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma 340 mg/m² imatiniba dienā, ja vien netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapija pediatriiskiem pacientiem ar nesen diagnosticētu CML izraisīja strauju atbildes reakciju ar CHR 78% 8 nedēļas pēc

terapijas uzsākšanas. Augsto CHR rādītāju pavada pilnīga citoģenētiskā atbildes reakcija (CCyR) 65%, kas ir salīdzināma ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Turklāt, daļu citoģenētisku atbildes reakciju (PCyR) novēroja vēl 16% pacientu, kur MCyR bija 81%. Vairākums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju (CCyR), CCyR sasniedza vidēji 3 līdz 10 mēnešu laikā ar vidējo laiku līdz atbildes reakcijai 5,6 mēneši, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

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

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Tikko diagnosticēts Ph+ ALL: Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 tikko diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to kā vienīgo līdzekli, daudz labāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3%, salīdzinājumā ar 50%; $p=0,0001$). Kad glābjošā terapija ar imatinibu tika piemērota pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība pēc 2 terapijas nedēļām bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazinājumu ar imatinibu ārstētajiem pacientiem, nekā ķīmijterapijas grupā ($p=0,02$). Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt tabulu Nr. 3.), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma uzstādījumu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan remisijas ilguma ($p=0,01$), gan dzīvildzes bez slimības ziņā ($p=0,02$).

211 tikko diagnosticētu Ph+ ALL pacientu grupā novērotie rezultāti četros nekontrolētos klīniskajos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) saskan ar rezultātiem, kas aprakstīti iepriekš. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt tabulu Nr. 3.) izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 90% (19 no 21 novērtējama pacienta). Pilnīgas molekulāras atbildes reakcijas rādītājs bija 48% (49 no 102 novērtējamiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un divu iepriekšējo pētījumu (AJP01 un AUS01) rezultātus (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$).

Tabula Nr. 3 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3., 4., 5. dienā lietojot i.v.; MTX 12 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² 6.-7., 13.-16. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 1 mg 7. un 14. dienā lietojot i.v.; IDA 8 mg/m ² 7., 8., 14. un 15. dienā lietojot i.v. (0,5 st.); CP 500 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 60 mg/m ² 22.-25., 29.-32. dienā lietojot i.v.
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² 1. un 15. dienā lietojot i.v. (24 st); 6-MP 25 mg/m ² 1.-20. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.).
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² 1.-3., 15.-16. dienā lietojot i.v.; VCR 2 mg kopējā devā 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot i.v.; CP 750 mg/m ² 1. un 8. dienā lietojot i.v.; prednizons 60 mg/m ² 1.-7., 15.-21. dienā lietojot iekšķīgi; IDA 9 mg/m ² 1.-28. dienā lietojot iekšķīgi; MTX 15 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Ara-C 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; metilprednizolons 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli.
Konsolidācija (<i>de</i>	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 st. 1.-4. dienā lietojot i.v. (3 st); mitoksantrons

<i>novo Ph+ ALL</i>)	10 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli; metilprednizolons 40 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 2 mg 6., 13. un 20. dienā lietojot i.v.; daunorubicīns 45 mg/m ² 6.-7., 13.-14. dienā lietojot i.v.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² 26. un 46. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā lietojot i.v. (1 st.); 6-MP 60 mg/m ² 26.-46. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; vindesīns 3 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.; MTX 1,5 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.); etoposīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā lietojot i.v. (1 st.); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā lietojot i.v. (3 st, ik pēc 12 st).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (3 st.); daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (1 st.); vinkristīns 1,3 mg/m ² 1., 8., 15. un 21. dienā lietojot i.v.; prednizolons 60 mg/m ² dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Mainīgs ķīmijterapijas kurss: lielu devu ķīmijterapijas kurss ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.) un Ara-C 2 g/m ² 2-3. dienā lietojot i.v. (ik pēc 12 h), atkārtot 4 reizes
Balstterapija	VCR 1,3 g/m ² 1. dienā lietojot i.v.; prednizolons 60 mg/m ² 1-5. dienā lietojot iekšķīgi.
Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD režīms: CP 300 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (3 st., ik pēc 12 st.); vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā lietojot i.v.; doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā lietojot i.v. (24 st.); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 st.), Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā lietojot i.v. (2 st., ik pēc 12 stundām) (kopumā 8 kursi).
Balstterapija	VCR 2 mg katru mēnesi lietojot i.v. 13 mēnešus; prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visi ārstēšanas režīmi ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

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

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

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2., 3., 16. un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā

Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1–4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas)iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

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

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

Recidivējošs/refraktārs Ph+ ALL: Lietojot imatinibu kā vienīgo līdzekli pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģisku atbildes reakciju novēroja 30% (9% pilnīgu) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju novēroja 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejas programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL bija robežās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamajiem pacientiem bija robežās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatiniba lietošanu šīs indikācijas gadījumā ir ļoti ierobežota un ir balstīta uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Nav klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu dzīvildzes pagarināšanā. Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā imatinibs tika pārbaudīts dažādu pacientu grupās, kuri cieta no dzīvību apdraudošām slimībām, saistītām ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (*complete haematological response* - CHR) un viens

pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (*partial haematological response* - PHR). Tajā pat laikā veicot oriģinālo datu analīzi, trim no četriem pacientiem, kuriem konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, novēroja hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums bija robežās no 20 līdz 72 gadiem.

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

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacients tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika novērota PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 79 gadiem. Nesena publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citogēnētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinibu vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citogēnētisko anomāliju izzušanu un saplūšanas transkripta samazinājumu vai izzušanu pēc RT-PCR mērījumu rezultātiem. Hematoloģiskās atbildes reakcijas turpinājās vidēji 49 mēnešus (robežās no 19-60) un citogēnētiskās atbildes reakcijas – attiecīgi 47 mēnešus (robežās no 16-59). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes uzstādīšanas ir 65 mēneši (robežās no 25-234). Imatiniba lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabojumu.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatriem pacientiem ar MDS/MDP. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar PDGFR gēnu izmaiņām saistītu MDS/MDP. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem un lietotā imatiniba deva bija 50 mg/m² dienā vai devu robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, citogēnētisku atbildes reakciju un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) imatiniba novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100 līdz 1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās, sāņemot 75-800 mg imatiniba dienā. Citogēnētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem novēroja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem, vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesēn veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (robežās no 13-67 mēnešiem). Šo pacientu vecums bija robežās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa – zarnu trakta orgānu sistēmās.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) imatiniba novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR olbaltumvielu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100 līdz 1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās, sāņemot 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem novēroja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem, vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesen veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (robežās no 13-67 mēnešiem). Šo pacientu vecums bija robežās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanos. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa – zarnu trakta orgānu sistēmās.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatriem pacientiem ar HES/CEL nav. 3 publikācijās ziņots par trīs (3) pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos saistītu HES un CEL. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 16 gadiem un lietotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai devu robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, citoģenētisku atbildes reakciju un/vai molekulāru atbildes reakciju.

DFSP klīniskie pētījumi

Tika veikts viens, atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā piedalījās 12 pacienti ar DFSP un kuri tika ārstēti ar devu 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums bija robežās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastazējošs, lokāli recidivējošs pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīts par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārie efektivitātes pierādījumi pacientiem pamatojās uz objektīviem atbildes reakcijas raksturlielumiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, sekojoši tika veikta ķirurģiska slimības izārstēšana. Vidējais ārstēšanas laiks pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kuri ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. 5 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Vidējais ārstēšanas laiks publicētajā literatūrā bija robežās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem imatiniba lietotājiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tika novērota translokācija t(17:22)(q22;q13) vai tā gēna produkts.

Nav veikti kontrolēti pētījumi par pediatriem pacientiem ar DFSP. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem un lietotā imatiniba deva 50 mg dienā vai devās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

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

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Novērota liela imatiniba plazmas AUC mainība dažādiem pacientiem pēc iekšķīgas devas lietošanas. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, imatiniba uzsūkšanās ātrums nedaudz samazinājās (C_{max} samazinājās par 11% un t_{max} pagarinājās par

1,5 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējas kuņģa-zarnu trakta operācijas ietekme uz zāļu uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi, tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) spēj klīniski nozīmīgi nomākt imatiniba metabolismu.

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

Eliminācija

Pamatojoties uz atklāto savienojuma(tu) daudzumu pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts izkārnījumos (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% izkārnījumos), atlikusī daļa ir metabolīti.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota lietošana vienu reizi dienā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums bija lineārs un proporcionāls devas lielumam imatiniba devām robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba kinētika nemainās, un, ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos tās akumulācija 1,5-2,5-kārtīga.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izklijēšanas tilpumu (pacientiem > 65 gadu vecumā, tas palielinās par 12%). Tiek uzskatīts, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādejādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st., turpretim pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai (kg). Pacienta dzimums neietekmē imatiniba kinētiku.

Farmakokinētika pediatrikajā populācijā

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī bērniem imatinibs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri. Bērniem lietotās devas 260 mg/m² dienā un 340 mg/m² dienā nodrošināja zāļu iedarbību,

kas atbilst attiecīgi pieaugušajiem lietotajām 400 un 600 mg imatiniba devām. Salīdzinot $AUC_{(0-24)}$ 8. dienā un 1. dienā pēc devas 340 mg/m² dienā lietošanas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas reizi dienā, ir konstatēta 1,7-kārtēja devas akumulācija.

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

Orgānu darbības traucējumi

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi liecina par vieglām līdz vidēji smagām hematoloģiskām izmaiņām žurkām, suņiem un pērtiķiem, vienlaikus ar izmaiņām kaulu smadzenēs žurkām un suņiem.

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

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

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

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

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

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

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām novēroja sarkanus izdalījumus no maksts grūsnības 14. dienā vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas iekšķīgi saņēma 45 mg/kg dienā. Tādas pašas devas lietošanas gadījumā palielinājās arī nedzīvi dzimušu mazuļu, kā arī 0. vai 4. pēcdzemdību dienā mirušo mazuļu skaits. Pēcnācēju 1. paaudzē (F_1), lietojot šo devu, vidējā ķermeņa masa no dzimšanas līdz dzīvnieku nonāvēšanai un metienu skaits, kas sasniedza prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes dzīvnieku fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, palielinājās resorbcijas biežums un samazinājās dzīvo augļu skaits. Deva, kuru lietojot nenovēro ietekmi (*NOEL - no observed effect level*) dzīvnieku mātītēm un F_1 paaudzes pēcnācējiem bija 15 mg/kg dienā (atbilst vienai ceturtajai daļai no maksimālās devas cilvēkam 800 mg).

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

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc dzimšanas) netika identificēti jauni mērķorgāni salīdzinājumā zināmajiem mērķorgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja pie apmēram 0,3 līdz 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā pediatrikajā populācijā lietotā deva, lietojot maksimālo ieteicamo devu – 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota dzīvnieku mazuļiem (aptuveni atšķiršanas laikā), pie apmēram 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā pediatrikajā populācijā lietotā deva, lietojot maksimālo ieteicamo devu - 340 mg/m².

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

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

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

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

Aktīvā viela imatinibs rada vides risku ūdenstilpņu nogulsnēs dzīvojošiem organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Kopovidons

Krospovidons

Nātrija stearilfumarāts

Hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Lecitīns (soja) (E322)

Ksantāna sveķi (E415)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

2 gadi

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

21 mēnesis

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/PVH/Aclar blisteri. Viens blisters satur 10 tabletes.

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 10, 20, 30, 60, 90, 120 vai 180 apvalkotajām tabletēm

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 10, 30, 60 vai 90 apvalkotajām tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/825/008
EU/1/13/825/009
EU/1/13/825/010
EU/1/13/825/011
EU/1/13/825/012
EU/1/13/825/013
EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/825/015
EU/1/13/825/016
EU/1/13/825/017
EU/1/13/825/018

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 17. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,

RO-011171 Bucharest

Rumānija

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības piešķiršanas brīdī šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšana nav nepieciešama. Taču reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi, ja šīs zāles ir iekļautas Eiropas Savienības atsaucēs datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas
imatinibum

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

Katra cietā kapsula satur 50 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/825/001 30 kapsulas
EU/1/13/825/002 90 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Imatinib Actavis 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas
imatinibum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

24 cietās kapsulas
48 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
96 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas
180 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/825/003 24 kapsulas
EU/1/13/825/004 48 kapsulas
EU/1/13/825/019 60 kapsulas
EU/1/13/825/005 96 kapsulas
EU/1/13/825/006 120 kapsulas
EU/1/13/825/007 180 kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas
imatinibum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 50 mg kapsulas
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Actavis logo]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 100 mg kapsulas
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Actavis logo]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 400 mg kapsulas
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Actavis logo]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes
imatinibum

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

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur lecītinu (soju) (E322). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/825/008 10 tabletes
EU/1/13/825/009 20 tabletes
EU/1/13/825/010 30 tabletes
EU/1/13/825/011 60 tabletes
EU/1/13/825/012 90 tabletes
EU/1/13/825/013 120 tabletes
EU/1/13/825/014 180 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes
imatinibum

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

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur lecitīnu (soju) (E322). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā to norādījis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Íslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/825/015 10 tabletes
EU/1/13/825/016 30 tabletes
EU/1/13/825/017 60 tabletes
EU/1/13/825/018 90 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 100 mg tabletes
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Actavis logo]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Actavis 400 mg tabletes
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Actavis logo]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Actavis 50 mg cietās kapsulas imatinibum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Imatinib Actavis un kādam nolūkam tās lieto

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

Imatinib Actavis lieto :

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.

Pieaugušajiem Imatinib Actavis lieto, lai ārstētu slimību vēlīnā stadijā (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Actavis var lietot, lai ārstētu šo slimību dažādās stadijās (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (*Ph-pozitīva ALL (acute lymphoblastic leukemia)*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu

Imatinib Actavis ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*MDS/MPD (myelodysplastic/myeloproliferative diseases)*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofiliskā sindroma (*HES*) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (*CEL*) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **dermatofibrosarcoma protuberans (*DFSP*).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Imatinib Actavis iedarbojas, vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautāiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Actavis lietošanas

Imatinib Actavis Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Actavis un pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, vaicāiet padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Actavis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Actavis var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Imatinib Actavis, konsultējieties ar ārstu. Tas var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Actavis lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Actavis lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

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

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Actavis lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu CML ārstēšanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL tā ir ļoti ierobežota.

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

Citas zāles un Imatinib Actavis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī ārstniecības augu līdzekļus (piemēram, divšķautņu asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Actavis iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi. Tās var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Actavis iedarbību, pastiprinot blakusparādības vai arī padarot Imatinib Actavis mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Actavis var iedarboties uz dažām citām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Actavis lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Actavis grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Imatinib Actavis lietošanas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Actavis lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja tas tā notiek, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces vai neapkalpojiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib Actavis satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Imatinib Actavis

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Actavis, jo Jums ir nopietna slimība. Imatinib Actavis var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr, vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar sava ārsta vai farmaceita norādījumiem. Ļoti svarīgi darīt to tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Actavis lietošanu, ja to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nespējat lietot šīs zāles tā, kā to noteicis Jūsu ārsts, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib Actavis jālieto

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Imatinib Actavis kapsulas jālieto.

- Ja Jums ārstē CML:

Parastā sākuma deva ir **600 mg**, ko lieto kā 12 kapsulas **vienu reizi** dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (16 kapsulas), Jums jālieto 8 kapsulas no rīta un 8 kapsulas vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**

Sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā 12 kapsulas **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 8 kapsulas **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**

Sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā 2 kapsulas **vienu reizi** dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā 8 kapsulas **vienu reizi** dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

- **Ja Jums ārstē DFSP:**

Deva ir 800 mg dienā (16 kapsulas), ko lieto kā 8 kapsulas no rīta un 8 kapsulas vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Actavis

- **Lietojiet Imatinib Actavis kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Actavis lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nesasmalciniet kapsulas, ja vien Jums nav grūti tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jūs nespējat norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un pulveri izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai arī Jums ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos un Jūs cenšaties atvērt kapsulas, ar kapsulu saturu ir jārikojas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu/acīm un netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums nekavējoties jāmazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib Actavis

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

Ja esat lietojis Imatinib Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Līdzīgi ņemiet šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Actavis

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10) **vai biežas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Actavis var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi);
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, stipri drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutes dobumā. Imatinib Actavis var būtiski samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas;
- negaidīta asiņošana vai zemādas asiņošana (zilumi) (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100) **vai retas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirdsdarbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (pazemināta asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atvemtājā masā, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram, galvaskausa/smadzeņu asiņošana vai pietūkums);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (pazīmes, kas liecina par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu);
- acu sāpes vai redzes pasliktināšanās, acu asiņošana;
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);
- pēkšņš ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas, ko pavada sirds ritma izmaiņas (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa izmaiņām asinīs);
- zemādas asiņošana;
- sāpes vēderā, ko pavada slikta dūša;
- muskuļu spazmas, ko pavada drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko dažkārt pavada slikta dūša un vemšana, negaidīta asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izplatīgu nopietnu izsitumu, slikta dūša, drudzis, palielināta noteikta veida balto asins šūnu skaita vai dzeltenas ādas vai acu krāsas (dzeltens pazīmes) kombinācija ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar imatinibu laikā vai pēc imatiniba lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- apetītes zudums (anoreksija), ķermeņa masas samazināšanās vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- asiņošana no deguna;
- vēdera sāpes vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- roku vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutes dobumā;
- locītavu sāpes ar pietūkumu;
- sausums mutē, sausa āda vai sausas acis;
- paaugstināta vai samazināta ādas jutība;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana nakts laikā.

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

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta;
 - sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
 - augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.
- Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Actavis satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta formā). Katra kapsula satur 50 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir: kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, krospondons, nātrija steraifumarāts, silīcija dioksīds (hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds). Kapsulas korpus: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172). Drukājamā tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

Imatinib Actavis ārējais izskats un iepakojums

Cietā kapsula ar gaiši dzeltenu vāciņu un gaiši dzeltenu korpusu, un melnas tintes uzdruku „50 mg”. Kapsula satur gaiši dzeltenu pulveri.

Iepakojumi:

Kapsulas ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 30 vai 90 kapsulām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Actavis 100 mg cietās kapsulas imatinibum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Imatinib Actavis un kādam nolūkam tās lieto

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

Imatinib Actavis lieto:

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kurā gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.

Pieaugušajiem Imatinib Actavis lieto, lai ārstētu slimību vēlīnā stadijā (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Actavis var lietot, lai ārstētu šo slimību dažādās stadijās (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Actavis ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*MDS/MPD (myelodysplastic/myeloproliferative diseases)*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofiliskā sindroma (HES) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (CEL) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;

- **dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Imatinib Actavis iedarbojas, vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiel savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Actavis lietošanas

Imatinib Actavis Jums nozīmēs tikai ārstš, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Actavis un pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošš, vaicājiel padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Actavis lietošanas konsultējielies ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Actavis var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēš pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Imatinib Actavis, konsultējielies ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Actavis lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Actavis lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļās ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

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

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Actavis lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu CML ārstēšanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL tā ir ļoti ierobežota

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

Citas zāles un Imatinib Actavis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī ārstniecības augu līdzekļus (piemēram, divšķautņu asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Actavis iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi. Tās var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Actavis iedarbību, pastiprinot blakusparādības vai arī padarot Imatinib Actavis mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Actavis var iedarboties uz dažām citām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Actavis lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Actavis grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Imatinib Actavis lietošanas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Actavis lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja tas tā notiek, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces vai neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib Actavis satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Imatinib Actavis

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Actavis, jo Jums ir nopietna slimība. Imatinib Actavis var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr, vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar sava ārsta vai farmaceita norādījumiem. Ļoti svarīgi darīt to tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Actavis lietošanu, ja to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nespējat lietot šīs zāles tā, kā to noteicis Jūsu ārsts, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib Actavis jālieto

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Imatinib Actavis kapsulas jālieto.

- Ja Jums ārstē CML:

Parastā sākuma deva ir **600 mg**, ko lieto kā 6 kapsulas **vienu reizi** dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (8 kapsulas), Jums jālieto 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**

Sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā 6 kapsulas **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**

Sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā vienu kapsulu **vienu reizi** dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu reizi** dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

- **Ja Jums ārstē DFSP:**

Deva ir 800 mg dienā (8 kapsulas), ko lieto kā 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Actavis

- **Lietojiet Imatinib Actavis kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Actavis lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzertot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nesasmalciniet kapsulas, ja vien Jums nav grūti tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jūs nespējat norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un pulveri izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai arī Jums ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos un Jūs cenšaties atvērt kapsulas, ar kapsulu saturu ir jārīkojas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu/acīm un netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums nekavējoties jāmazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib Actavis

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

Ja esat lietojis Imatinib Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Līdzīgi ņemiet šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Actavis

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10) **vai biežas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Actavis var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi);
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, stipri drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutes dobumā. Imatinib Actavis var būtiski samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas;
- negaidīta asiņošana vai zemādas asiņošana (zilumi) (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100) **vai retas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirdsdarbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (pazemināta asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atventajā masā, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes);
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram, galvaskausa/smadzeņu asiņošana vai pietūkums);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (pazīmes, kas liecina par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu);
- acu sāpes vai redzes pasliktināšanās, acu asiņošana;
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);
- pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas, ko pavada sirds ritma izmaiņas (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa izmaiņām asinīs);
- zemādas asiņošana;
- sāpes vēderā, ko pavada slikta dūša;
- muskuļu spazmas, ko pavada drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko dažkārt pavada slikta dūša un vemšana, negaidīta asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izplatīgu nopietnu izsitumu, slikta dūša, drudzis, palielināta noteikta veida balto asins šūnu skaita vai dzeltenas ādas vai acu krāsas (dzeltē pazīmes) kombinācija ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar imatinibu laikā vai pēc imatiniba lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- apetītes zudums (anoreksija), ķermeņa masas samazināšanās vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- asiņošana no deguna;
- vēdera sāpes vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- roku vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutes dobumā;
- locītavu sāpes ar pietūkumu;
- sausums mutē, sausa āda vai sausas acis;
- paaugstināta vai samazināta ādas jutība;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana nakts laikā;

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

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plauktu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta;
- sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Actavis satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta formā). Katra kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir: kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, krosprovidons, nātrija sterailfumarāts, silīcija dioksīds (hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds). Kapsulas korpuss: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds. Drukājamā tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds.

Imatinib Actavis ārējais izskats un iepakojums

Cietā kapsula ar gaiši oranžu vāciņu un gaiši oranžu korpusu, un melnas tintes uzdruku „100” mg. Kapsula satur gaiši dzeltenu pulveri.

Iepakojumi:

Kapsulas ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 24, 48, 60, 96, 120 vai 180 kapsulām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgur 76-78,
Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Actavis 400 mg cietās kapsulas imatinibum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Imatinib Actavis un kādam nolūkam tās lieto

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

Imatinib Actavis lieto:

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.

Pieaugušajiem Imatinib Actavis lieto, lai ārstētu slimību vēlīnā stadijā (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Actavis var lietot, lai ārstētu šo slimību dažādās stadijās (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Actavis ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*MDS/MPD (myelodysplastic/myeloproliferative diseases)*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofilā sindroma (HES) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (CEL) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem leukocītiem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;

- **dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

Turpmāk šajā lietošanas instrukcijā aprakstot šīs slimības, izmantoti iepriekš minētie saīsinājumi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Imatinib Actavis iedarbojas, vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiel savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Actavis lietošanas

Imatinib Actavis Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Actavis un pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, vaicājiel padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Actavis lietošanas konsultējielies ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Actavis var izraisīt B hepatīta atkārtosanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Imatinib Actavis, konsultējielies ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Actavis lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Actavis lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

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

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Actavis lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu CML ārstēšanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL tā ir ļoti ierobežota.

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

Citas zāles un Imatinib Actavis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī ārstniecības augu līdzekļus (piemēram, divšķautņu asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Actavis iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi. Tās var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Actavis iedarbību, pastiprinot blakusparādības vai arī padarot Imatinib Actavis mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Actavis var iedarboties uz dažām citām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Actavis lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Actavis grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Imatinib Actavis lietošanas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Actavis lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja tas tā notiek, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces vai neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib Actavis satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā cietajā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Imatinib Actavis

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Actavis, jo Jums ir nopietna slimība. Imatinib Actavis var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr, vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar sava ārsta vai farmaceita norādījumiem. Ļoti svarīgi darīt to tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Actavis lietošanu, ja to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nespējat lietot šīs zāles tā, kā to noteicis Jūsu ārsts, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib Actavis jālieto

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Imatinib Actavis kapsulas jālieto.

- Ja Jums ārstē CML

Parastā sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā vienu 400 mg kapsulu un 2 kapsulas pa 100 mg **vienu reizi** dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (2 kapsulas), Jums jālieto viena kapsula no rīta un viena kapsula vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL**

Sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā vienu 400 mg kapsulu un 2 kapsulas pa 100 mg **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MPD**

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā vienu kapsulu **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL**

Sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā vienu 100 mg kapsulu **vienu reizi** dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā vienu 400 mg kapsulu **vienu reizi** dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

- **Ja Jums ārstē DFSP**

Deva ir 800 mg dienā (2 kapsulas), ko lieto kā vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Actavis

- **Lietojiet Imatinib Actavis kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Actavis lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nesasmalciniet kapsulas, ja vien Jums nav grūti tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jūs nespējat norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un pulveri izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja Jūs esat grūtniece vai arī Jums ir aizdomas par grūtniecību un Jūs cenšaties atvērt kapsulas, ar kapsulu saturu ir jārikojas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu/acīm un netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums nekavējoties jāmazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib Actavis

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

Ja esat lietojis Imatinib Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Līdzīgi ņemiet šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Actavis

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10) **vai biežas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Actavis var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi);
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, stipri drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutes dobumā. Imatinib Actavis var būtiski samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas;
- negaidīta asiņošana vai zemādas asiņošana (zilumi) (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100) **vai retas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirdsdarbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (pazemināta asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atventajā masā, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes);
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (pazīmes, kas liecina par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu);
- acu sāpes vai redzes pasliktināšanās, asiņošana acīs;
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);
- pēkšņš ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas, ko pavada sirds ritma izmaiņas (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa izmaiņām asinīs);
- zemādas asiņošana;
- sāpes vēderā, ko pavada slikta dūša;
- muskuļu spazmas, ko pavada drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko dažkārt pavada slikta dūša un vemšana, negaidīta asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izteiktu vispārēju izsitumu, sliktas dūšas, drudža, palielināta noteikta veida balto asins šūnu skaita vai dzeltenas ādas vai acu krāsas (dzeltens pazīmes) kombinācija ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar imatinibu laikā vai pēc imatiniba lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- ēstgribas zudums (anoreksija), ķermeņa masas samazināšanās vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- asiņošana no deguna;
- vēdera sāpes vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- roku vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutes dobumā;
- locītavu sāpes ar pietūkumu;
- sausums mutē, sausa āda vai sausas acis;
- paaugstināta vai samazināta ādas jutība;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana nakts laikā;

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

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plauktu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta;
 - sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
 - augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.
- Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Actavis satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta formā). Katra kapsula satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir: kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, krosppovidons, nātrijs stearilfumarāts, silīcija dioksīds (hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds). Kapsulas korpuss: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172). Drukājamā tinte: šellaka glazūra-45%, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, 28% amonija hidroksīds.

Imatinib Actavis ārējais izskats un iepakojums

Cietā kapsula ar oranžu, necaurspīdīgu vāciņu un korpusu, un melnas tintes uzdruku „400 mg”. Kapsula satur gaiši dzeltenu pulveri.

Iepakojumi:

Kapsulas ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 10, 30, 60 vai 90 kapsulām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Actavis 100 mg apvalkotās tabletes imatinibum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Imatinib Actavis un kādam nolūkam tās lieto

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

Imatinib Actavis lieto :

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.

Pieaugušajiem Imatinib Actavis lieto, lai ārstētu slimību vēlīnā stadijā (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Actavis var lietot, lai ārstētu šo slimību dažādās stadijās (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (*Ph-pozitīva ALL (acute lymphoblastic leukemia)*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Actavis ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*MDS/MPD (myelodysplastic/myeloproliferative diseases)*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofiliskā sindroma (*HES*) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (*CEL*) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **dermatofibrosarcoma protuberans (*DFSP*).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Imatinib Actavis iedarbojas, vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautāiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Actavis lietošanas

Imatinib Actavis Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu, soju, zemesriekstiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Actavis un pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, vaicāiet padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Actavis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Actavis var izraisīt B hepatīta atkārtosanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Imatinib Actavis, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Actavis lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Actavis lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

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

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Actavis lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu CML ārstēšanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL tā ir ļoti ierobežota.

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

Citas zāles un Imatinib Actavis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī ārstniecības augu līdzekļus (piemēram, divšķautņu asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Actavis iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi. Tās var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Actavis iedarbību, pastiprinot blakusparādības vai arī padarot Imatinib Actavis mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Actavis var iedarboties uz dažām citām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Actavis lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Actavis grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Imatinib Actavis lietošanas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Actavis lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja tas tā notiek, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces vai neapkalpojiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib Actavis satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Imatinib Actavis

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Actavis, jo Jums ir nopietna slimība. Imatinib Actavis var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr, vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar sava ārsta vai farmaceita norādījumiem. Ļoti svarīgi darīt to tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Actavis lietošanu, ja to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nespējat lietot šīs zāles tā, kā to noteicis Jūsu ārsts, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib Actavis jālieto

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Imatinib Actavis tabletes jālieto.

- Ja Jums ārstē CML:

Parastā sākuma deva ir **600 mg**, ko lieto kā 6 tabletes **vienu reizi** dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (8 tabletes), Jums jālieto 4 tabletes no rīta un 4 tabletes vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**

Sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā 6 tabletes **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 4 tabletes **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**

Sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā vienu tableti **vienu reizi** dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā 4 tabletes **vienu reizi** dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

- **Ja Jums ārstē DFSP:**

Deva ir 800 mg dienā (8 tabletes), ko lieto kā 4 tabletes no rīta un 4 tabletes vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Actavis

- **Lietojiet Imatinib Actavis kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Actavis lietošanas laikā.

- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi negāzēta ūdens vai minerālūdens.**

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Ja Jūs nespējat norīt tabletes, Jūs varat tās izšķīdināt glāzē minerālūdens vai ābolu sulas:

- lietojiet apmēram 50 ml katrai 100 mg tabletei;
- ar karoti maisiet, līdz tablete pilnībā izšķīst;
- kad tablete ir izšķīdusi, tūlīt izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt neliels daudzums izšķīdušās tabletes daļiņu.

Cik ilgi jālieto Imatinib Actavis

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

Ja esat lietojis Imatinib Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Līdzīgi ņemiet šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Actavis

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10) **vai biežas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Actavis var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi);
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, stipri drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutes dobumā. Imatinib Actavis var būtiski samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas;
- negaidīta asiņošana vai zemādas asiņošana (zilumi) (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100) **vai retas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirdsdarbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (pazemināta asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atventajā masā, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes);
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram, galvaskausa/smadzeņu asiņošana vai pietūkums);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (pazīmes, kas liecina par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu);
- acu sāpes vai redzes pasliktināšanās, acu asiņošana;
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);
- pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas, ko pavada sirds ritma izmaiņas (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa izmaiņām asinīs);
- zemādas asiņošana;
- sāpes vēderā, ko pavada slikta dūša;
- muskuļu spazmas, ko pavada drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko dažkārt pavada slikta dūša un vemšana, negaidīta asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izplatīgu nopietnu izsitumu, sliktas dūšas, drudža, palielināta noteikta veida balto asins šūnu skaita vai dzeltenas ādas vai acu krāsas (dzeltens pazīmes) kombinācija ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar imatinibu laikā vai pēc imatiniba lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- apetītes zudums (anoreksija), ķermeņa masas samazināšanās vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- asiņošana no deguna;
- vēdera sāpes vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- roku vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutes dobumā;
- locītavu sāpes ar pietūkumu;
- sausums mutē, sausa āda vai sausas acis;
- paaugstināta vai samazināta ādas jutība;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana nakts laikā;

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

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plauktu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta;
 - sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
 - augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.
- Ja jebkura no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet savam farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Actavis satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta formā). Katra tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, krosopovidons, nātrija sterailfumarāts, silīcija dioksīds (hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds), daļēji hidrolizēts polivinilspirts, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), lecitīns (soja) (E322), ksantāna sveķi (E415).

Imatinib Actavis ārējais izskats un iepakojums

Apaļas, abpusēji izliektas, tumši dzeltenas vai brūnganas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu kompānijas logo un otrā pusē iespiestu „36” ar dalījuma līniju.

Tabletes ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 10, 20, 30, 60, 90, 120 vai 180 apvalkotajām tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgur 76-78,
Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Cits informācijas avots

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Actavis 400 mg apvalkotās tabletes imatinibum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Imatinib Actavis un kādam nolūkam tās lieto

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

Imatinib Actavis lieto:

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.

Pieaugušajiem Imatinib Actavis lieto, lai ārstētu slimību vēlīnā stadijā (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Actavis var lietot, lai ārstētu šo slimību dažādās stadijās (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Actavis ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (MDS/MPD (*myelodysplastic/myeloproliferative diseases*)) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofiliskā sindroma (HES) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (CEL) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem) nekontrolēta augšana. Noteiktu šo slimību apakštipu gadījumā Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu;

- **dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Actavis nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Imatinib Actavis iedarbojas, vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiel savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Actavis lietošanas

Imatinib Actavis Jums nozīmēs tikai ārstš, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu, soju, zemesriekstiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Actavis un pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošš, vaicājiel padomu savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Actavis lietošanas konsultējielies ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par levotiroksīnu, jo Jums ir izoperēts vairogdziedzeris;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Actavis var izraisīt B hepatīta atkārtosanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēš pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Imatinib Actavis, konsultējielies ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Actavis lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Actavis lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (SPF). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

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

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Actavis lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu CML ārstēšanai bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP un HES/CEL tā ir ļoti ierobežota

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

Citas zāles un Imatinib Actavis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), kā arī ārstniecības augu līdzekļus (piemēram, divšķautņu asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Actavis iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi. Tās var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Actavis iedarbību, pastiprinot blakusparādības vai arī padarot Imatinib Actavis mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Actavis var iedarboties uz dažām citām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai arī Jūs plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Actavis lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Actavis grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Imatinib Actavis lietošanas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacienti, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Actavis lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt reibonis vai miegainība, vai arī neskaidra redze. Ja tas tā notiek, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces vai neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

Imatinib Actavis satur leciīnu (soju)

Nelietojiet šīs zāles, ja jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

Imatinib Actavis satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Imatinib Actavis

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Actavis, jo Jums ir nopietna slimība. Imatinib Actavis var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

Tomēr, vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar sava ārsta vai farmaceita norādījumiem. Ļoti svarīgi darīt to tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts vai farmaceits. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Actavis lietošanu, ja to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nespējat lietot šīs zāles tā, kā to noteicis Jūsu ārsts, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav nepieciešamas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Imatinib Actavis jālieto

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pastāstīs, cik daudz Imatinib Actavis tabletes jālieto.

- **Ja Jums ārstē CML:**

Ieteicamā sākuma deva ir **600 mg**, ko lieto kā vienu 400 mg tableti plus 2 tabletes pa 100 mg **vienu reizi** dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju, Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (2 tabletes), Jums jālieto viena tablete no rīta un otra tablete vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**

Sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā vienu 400 mg tableti + 2 100 mg tabletes **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā vienu tableti **vienu reizi** dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**

Sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā vienu 100 mg tableti **vienu reizi** dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā vienu 400 mg tableti **vienu reizi** dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

- **Ja Jums ārstē DFSP:**

Deva ir 800 mg dienā (2 tabletes), ko lieto kā vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Actavis

- **Lietojiet Imatinib Actavis kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Actavis lietošanas laikā.

- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi negāzēta ūdens vai minerālūdens.**

Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes sadalīšanai.

Ja Jūs nespējat norīt tabletes, Jūs varat tās izšķīdināt glāzē minerālūdens vai ābolu sulas:

- lietojiet apmēram 200 ml katrai 400 mg tabletei;
- ar karoti maisiet, līdz tablete pilnībā izšķīst;
- kad tablete ir izšķīdusi, tūlīt izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt neliels daudzums izšķīdušās tabletes daļiņu.

Cik ilgi jālieto Imatinib Actavis

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

Ja esat lietojis Imatinib Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Līdzīgi ņemiet šo zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Actavis

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10) **vai biežas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Actavis var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi);
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, stipri drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutes dobumā. Imatinib Actavis var būtiski samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas;
- negaidīta asiņošana vai zemādas asiņošana (zilumi) (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 100) **vai retas** (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirdsdarbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- apdulluma sajūta, reibonis vai ģībonis (pazemināta asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša ar ēstgribas zudumu, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pūšļiem, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atvemtājā masā, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram, galvaskausa/smadzeņu asiņošana vai pietūkums);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (pazīmes, kas liecina par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu);
- acu sāpes vai redzes pasliktināšanās, acu asiņošana;
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);
- pēkšņš ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas, ko pavada sirds ritma izmaiņas (pazīmes, kas liecina par kālija līmeņa izmaiņām asinīs);
- zemādas asiņošana;
- sāpes vēderā, ko pavada slikta dūša;
- muskuļu spazmas, ko pavada drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko dažkārt pavada slikta dūša un vemšana, negaidīta asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izplatīgu nopietnu izsitumu, sliktas dūšas, drudža, palielināta noteikta veida balto asins šūnu skaita vai dzeltenas ādas vai acu krāsas (dzeltē pazīmes) kombinācija ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtošanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar imatinibu laikā vai pēc imatiniba lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10):

- apetītes zudums (anoreksija), ķermeņa masas samazināšanās vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm, ko pavada nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- asiņošana no deguna;
- vēdera sāpes vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- roku vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutes dobumā;
- locītavu sāpes ar pietūkumu;
- sausums mutē, sausa āda vai sausas acis;
- paaugstināta vai samazināta ādas jutība;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana nakts laikā;

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

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta;
- sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Nelietot nevienu iepakojumu, kas ir bojāts vai ar atvēršanas pazīmēm.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Actavis satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta formā). Katra tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kopovidons, krospovidons, nātrija steraīlfumarāts, silīcija dioksīds (hidrofobs koloidālais silīcija dioksīds un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds), daļēji hidrolizēts polivinilspirts, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), lecitīns (soja) (E322), ksantāna sveķi (E415).

Imatinib Actavis ārējais izskats un iepakojums

Ovālas, abpusēji izliektas, tumši dzeltenas vai brūnganas apvalkotās tabletes ar vienā pusē iespiestu kompānijas logo un otrā pusē iespiestu „37” ar dalījuma līniju.

Tabletes ir pieejamas alumīnija blisteriepakojumos pa 10, 30, 60 vai 90 apvalkotajām tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgurur 76-78,
Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Cits informācijas avots

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

Zāles vairs nav reģistrētas