

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes
Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta veidā).

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltenas līdz oranži brūnas, apaļas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Katrā pusē dalījuma līnijai ir iespiests "IT" un "1". Apvalkotās tabletes diametrs ir aptuveni 9 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltenas līdz oranži brūnas, iegarenas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Katrā pusē dalījuma līnijai ir iespiests "IT" un "4". Apvalkotās tabletes garums ir aptuveni 20 mm, platums – aptuveni 10 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Teva B.V. ir indicēts, lai ārstētu:

- pediatrikos pacientus, kuriem ir tikko diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kuriem kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta kā pirmās izvēles terapija;
- pediatrikos pacientus ar Ph+ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušos pacientus ar Ph+CML blastu krīzes laikā;
- pieaugušos un pediatrikos 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 hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFRα pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu un/vai metastātisku ļaundabīgu stomas audzēju kuņģa-zarnu traktā (*Gastrointestinal Stromal Tumor – GIST*) ārstēšanai;
- pieaugušo pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc Kit (CD117)-pozitīva GIST rezekcijas adjuvantai ārstēšanai. Pacienti, kuriem ir zems vai ļoti zems recidīva risks, nedrīkst saņemt adjuvantu ārstēšanu;
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastātisku DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji un dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas pakāpe Ph+ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildreakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastātiska GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez recidīva adjuvanta GIST gadījumā. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šīm slimībām.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Ja deva ir 400 mg vai lielāka (skatīt ieteikumus par devām tālāk), ir pieejamas 400 mg apvalkotās tabletes.

Ja nepieciešamas citas nevis 400 mg vai 800 mg devas (skatīt ieteikumus par devām tālāk), ir pieejamas 100 mg apvalkotās tabletes.

Ordinēto devu lieto iekšķīgi kopā ar ēdienu, uzdzerot lielu glāzi ūdens, lai mazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg un 600 mg devas jālieto vienu reizi dienā, bet 800 mg deva jālieto pa 400 mg divreiz dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem, kuri nespēj norīt apvalkotās tabletes, tās atļauts disperģēt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas. Nepieciešamais tablešu skaits ar karoti jāiemaisa pietiekamā dzēriena tilpumā (apmēram 50 ml 100 mg tabletēm un 200 ml 400 mg tabletēm). Pēc tabletes(-šu) pilnīgas sadalīšanās suspensija nekavējoties jāizlieto.

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Imatinib Teva B.V. ieteicamā deva 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: klīnisko pētījumu laikā imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citogēnētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Devas palielināšanu no 600 mg līdz maksimāli 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem blastu krīzes fāzē var apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozu nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citogēnētisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš panāktās hematoloģiskās un/vai citogēnētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

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 (nepārsniedzot kopējo devu 800 mg). Devu var lietot vienā reizē vai alternatīvi sadalīt 2 lietošanas reizēs, vienu lieto no rīta, otru – vakarā. Ieteiktās devas pašlaik pamatojas uz datiem no neliela pediatriko pacientu skaita (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pieredzes 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 (nepārsniedzot kopējo devu 800 mg) var apsvērt bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc deva palielināšanas rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas speciālistiem ir jānodrošina terapijas kontrole visos šīs slimības ārstēšanas posmos.

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

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL imatiniba monoterapija ar 600 mg dienā devu ir droša, efektīva un to var pielietot līdz slimības progresēšanai.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Ieteicamā dienas deva bērniem ar Ph+ALL ir $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ir 400 mg dienā.

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

Devas HES/CEL terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ir 100 mg dienā.

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

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas GIST terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastātisku GIST ir 400 mg dienā.

Dati par zāļu devas palielināšanas no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg ietekmi uz pacientiem, kuriem slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST pacientiem terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Analīzes veikšanas brīdī ārstēšanas ilguma mediāna bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc atbildes reakcijas panākšanas nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas Imatinib Teva B.V. deva ir 400 mg dienā. Ārstēšanas optimālais ilgums nav noteikts. Klīniskajos pētījumos pierādītais ārstēšanas ilgums šai indikācijai ir 36 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas DFSP terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (NAR) vai aknu transamināžu līmenis vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz $<1,5 \times \text{NAR}$, bet transamināžu koncentrācija atjaunojas līdz $<2,5 \times \text{NAR}$. 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 dienā, bet bērniem – no 340 mg/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā:

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/\text{l}$, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 300 mg.
CML hroniskā fāze pediatriskiem pacientiem (deva 340 mg/m^2)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 260 mg/m^2 .
CML blastu krīze un Ph+ ALL (sākuma deva – 600 mg)	^a ANS $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<10 \times 10^9/\text{l}$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozu (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozu,

		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 devu.
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/m ² . 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m ² . 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m ² devu.
DFSP (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. Ārstēšanu atsāk ar imatinibu 600 mg devā. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar mazāku imatiniba devu – 400 mg.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits. ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

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

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

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija:

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

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotransferāze.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai kuriem veic dialīzi kā sākuma deva jālieto mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr, ārstējot šos pacientus, jāievēro piesardzība. Nepanesības gadījumā devu var samazināt. Ja panesamība ir laba, devu var paaugstināt nepietiekamas efektivitātes gadījumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja imatinibu nozīmē kopā ar citām zālēm, ir iespējama zāļu mijiedarbība. Lietojot imatinibu kopā ar proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, noteiktiem makrolīdu grupas līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimozīdu, takrolīmu, sirolīmu, 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, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls vai asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātu) lietošana var ievērojami samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tādējādi ir jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 induktoru un imatiniba lietošanas (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

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

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

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar tikko diagnosticētu CML, kuri lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādēļ ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacienta ķermeņa masu. Negaidīta, strauja pacienta ķermeņa masas palielināšanās ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāordinē piemēroti uzturoši un terapeitiski pasākumi. Klīnisko pētījumu laikā šīs blakusparādības biežāk novēroja gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds slimību anamnēzē. Tādēļ pacientiem ar sirds darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimību

Pacienti ar sirds slimību, sirds mazspējas riska faktoriem vai 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) ar 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, nozīmējot sistēmiskos steroīdus, asinsriti nodrošinot pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/hroniskas eozinofilās leikozes (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) pacientiem nepieciešams rūpīgi izvērtēt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecību.

Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leukocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar 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 steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaicīgi ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

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

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) rašanos, pirms imatiniba terapijas uzsākšanas ieteicams koriģēt 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 attīstījās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V., rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu. Ilgstošas ārstēšanas ar imatinibu ietekme uz bērnu augšanu ilgtermiņā nav zināma. Tādēļ ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga bērna augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inhibē P450 izoenzīma CYP3A4 aktivitāti (piemēram, tādi proteāzes inhibitori kā indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, tai 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 tā iedarbības pastiprināšanos (imatiniba vidējā C_{max} un AUC vērtība palielinājās attiecīgi par 26% un 40%). Vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 grupas enzīmu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai *Hypericum perforatum*, zināmi kā asinszāles preparāti) var ievērojami samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg 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. Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas ar imatinibu laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var mainīt imatinibs

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka tas inhibē CYP3A4. Tādēļ, vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 substrātus 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, triazol-benzodiazepīnu, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatoru, dažu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, t.i., statīnu u.c.) koncentrāciju plazmā.

Ņemot vērā zināmo paaugstināto asiņošanas risku saistībā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija) pacientiem, kuriem nepieciešami antikoagulanti, ir jāievada mazmolekulārais vai standarta heparīns, nevis kumarīna atvasinājumi, piemēram, varfarīns.

In vitro imatinibs koncentrācijās, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot imatiniba 400 mg devu divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākums, 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 terapeitiskās darbības indeksu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

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

Tādēļ, lietojot vienlaicīgi lielas imatiniba un paracetamola devas, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija un kas saņem levotiroksīnu vienlaicīgi ar imatinibu, var pazemināties levotiroksīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

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 ar L-asparagināzi var būt saistīta ar palielinātu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot imatinibu kombinācijā, jāievēro īpaša piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pēcreģistrācijas periodā par sievietēm, kuras lietojušas imatinibu, ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks auglim nav zināms. Imatinibu grūtniecības laikā lietot nedrīkst, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles lieto grūtniecības laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma imatinibu, nav veikti un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar imatinibu ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar 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. Tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

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 vēlīnājā 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 nevēlamām blakusparādībām. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamām blakusparādībām.

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

Pacientiem ar Ph+ ALL, kombinējot imatinibu ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām, novēroja pārejošu aknu toksicitāti, kas izpaužas kā transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmija. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šim ziņotās blakusparādības bērniem atbilst pieaugušo pacientu ar Ph+ ALL zināmajam drošuma profilam. Drošuma datubāze 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 izmantojot 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. Pediātriskajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos, ir uzskaitītas tālāk pa orgānu sistēmas klasēm un pēc biežuma. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

1.tabulā ir norādītas blakusparādības un to biežums.

1.tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti</i>	<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, eozinofīlija, limfadenopātija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hemolītiska anēmija</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Anoreksija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hiperkaliēmija, hipomagnēmija</i>
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Bezmiegs</i>
<i>Retāk</i>	<i>Depresija, pavājināta 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 sajūtas izmaiņas, 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, dzirdes zudums</i>
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	<i>Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja³, plaušu tūska</i>
<i>Reti</i>	<i>Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Perikardīts*, sirds tamponāde*</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	

<i>Bieži</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino fenomens
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ¹¹ *, intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulozi izsitumi, sasitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksofoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioedēma, vezikulāri izsitumi, daudzformu eritēma, leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
<i>Nav zināmi</i>	Palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, lichen planus*, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, arī 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 urinēšana
<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 dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidruma aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, trīce, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūtīs, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- * Par šāda veida reakcijām ziņots galvenokārt imatinība pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tas ietver spontānos gadījumu ziņojumus, kā arī notiekošajos pētījumos, paplašinātas pieejamības programmās, klīniskās farmakoloģijas pētījumos un neapstiprinātu indikāciju zinātniskajos pētījumos novērotās nopietnās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots nenoteikta lieluma populācijai, vienmēr nav iespējams droši novērtēt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatinība 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, tostarp 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 asiņošanu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST.
 - 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
 - 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinību 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.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, jo īpaši – neitropēnija un trombocitopēnija, norādot uz to biežuma palielināšanos, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījums). Tomēr citopēniju biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimības akcelerācijas fāzē novēro 4 un 6 reizes biežāk (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem, kuriem tikko diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem tikko diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un <1% pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu ilguma mediāna parasti bija attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var ārstēt, vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatinība lietošanu. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju pilnīgi pārtraukt. Pediatriskiem pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tai skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti radās pirmo dažu mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

Klīniskajā 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 asiņošanu kuņģa-zarnu traktā vai audzēja asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes

neitropēniju novēroja attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēniju – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija neattīstījās nevienam pacientam. Leikocītu 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 ārstēja, samazinot devu vai pārtraucot zāļu lietošanu (šo epizožu ilguma mediāna 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 paaugstināšanās bija zem 3%.

Ir bijuši citolītiska un holestātiska hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, no kuriem daži ir bijuši letāli (ieskaitot vienu pacientu, kas 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 jāveic 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 mg līdz 1600 mg (ārstēšanas ilgums variē no 1 līdz 10 dienām): slikta dūša, vemšana, caureja, izsitumi, eritēma, tūska, pietūkums, nogurums, muskuļu spazmas, trombocitopēnija, pancitopēnija, sāpes vēderā, galvassāpes, samazināta ēstgriba.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas 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 uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs olbaltumvielas - tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (*stem cell factor*, SCF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (*colony stimulating factor*, CSF-1R) un trombocītu augšanas faktora alfa un beta receptorus (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas medītētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielas – tirozīnkināzes inhibitors, kas *in vitro*, šūnās un *in vivo* spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi. Viela selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi bcr-abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leukēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML un ALL pacientiem.

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

Imatinibs ir arī PDGF, PDGF-R un SCF, c-Kit tirozīnkināzes receptoru inhibitors un inhibē PDGF un SCF medītētos šūnas procesus. *In vitro* imatinibs inhibē kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST) šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija saplūšanas ar dažādām partnerolbaltumvielām rezultātā vai būtiska PDGF producēšana. 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 kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pagarināšanos.

Ir veikts plašs, starptautisks, atklāts, nekontrolēts II fāzes pētījums, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph+) CML blastu krīzes fāzē. Turklāt, divos I fāzes un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% līdz 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% līdz 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, bet 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un pārējiem 223 pacientiem zāļu sākuma deva bija 600 mg.

Primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu (t.i., nav blastu kaulu smadzenēs un asinīs, bet bez pilnas perifērās asinsainas uzlabošanās, kā tas ir 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). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%) nekā pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg

devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā dzīvildzes mediāna iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem ir 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 (95% TI)
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	31% (25,2-36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR)	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia - NEL</i>)	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase - RTC</i>)	18%
Nozīmīga citoģenētiska 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 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma): CHR: pētījumā 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blasti $<5\%$ un nav ekstramedulāras patoloģijas] NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC: $<15\%$ blastu BM un PB, $<30\%$ blastu + promielocītu BM un PB, $<20\%$ bazofilo leukocītu PB, nav ekstramedulāras patoloģijas, izņemot liesu un aknas. BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis ² Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph+ metafāzes), daļēja (1–35%). ³ Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot otro kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.	

Pediatrikie pacienti: kopumā 26 pediatrikie pacienti jaunāki par 18 gadiem ar CML hroniskā fāzē ($n=11$) vai blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozī ($n=15$) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu iepriekšēju terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija, bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m^2 ($n=5$), 340 mg/m^2 ($n=9$), 440 mg/m^2 ($n=7$) un 570 mg/m^2 ($n=5$) lielas imatiniba devas dienā. No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāju – 77%.

Kopumā 51 pediatrikais pacients ar tikko diagnosticētu un neārstētu CML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma imatinību 340 mg/m^2 dienā, jo netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapija pediatrikiem ar tikko diagnosticētu CML izraisīja strauju atbildes reakciju ar pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakciju 78% 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Augstais pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija vienlaicīgi ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju 65%, kas ir salīdzināma ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju novēroja vēl 16% gadījumu ar nozīmīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāju 81%. Vairums pacientu, kuri

sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju, šo atbildes reakciju sasniegta vidēji 3 - 10 mēnešu laikā, ar vidējo laiku līdz atbildes reakcijai - 5,6 mēneši, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt imatiniba pētījumu rezultātus 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, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; $p=0,0001$). Lietojot glābjošo terapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazināšanos ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā ($p=0,02$) pēc 2 terapijas nedēļām. Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt 3. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma dizainu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan attiecībā uz remisijas ilgumu ($p=0,01$), gan dzīvildzes bez slimības simptomiem ($p=0,02$).

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

3. tabula. Ķīmijterapijas shēmas, kas lietotas 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 h); CP 500 mg/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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 h); 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 h); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā, lietojot i.v. (1 h).
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 novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h 1.-4. dienā lietojot i.v.(3 h); 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 h); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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 h); Etopozīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā, lietojot i.v. (1 h); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā, lietojot i.v. (3 h, q 12 h).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (3 h); Daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (24 h) un Ara-C 2 g/m ² 2.-3. dienā, lietojot i.v. (q 12 h), atkārtotot 4 reizes
Uzturošā terapija	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 h, q 12 h); Vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā, lietojot i.v.; Doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā, lietojot i.v. (24 h); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (24 h), Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā, lietojot i.v. (2 h, q 12 h) (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg katru mēnesi, lietojot i.v. 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī, lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visas ārstēšanas shēmas ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: tenipozīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediatriiskie pacienti: I2301 pētījumā kopumā 93 bērni, pusaudži un gados jauni pieaugušie (vecumā no 1 līdz 22 gadiem) ar Ph+ ALL tika iesaistīti atklātā, daudzcentru, secīgu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā un 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 pagarinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanas brīdi; 1. kohortā izmantoja viszemākās intensitātes terapiju, bet 5. kohortā izmantoja visaugstākās (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu) intensitātes imatiniba terapiju. Nepārtraukta imatiniba iedarbība terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar vēsturisko 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 (*overall survival* – OS) 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no

50 (40%) 5. kohortas pacientu saņēma asinsrades cilmes šūnu transplantāciju.

4. tabula. Ķīmijterapijas shēmas, kas lietotas kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: TIKAI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot i.v.): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, i.v.): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot i.v.): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot i.m.): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot i.v.): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot i.m.): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikls)	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² lietojot i.v. vai

1.–4. cikls	p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, p.o.): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot i.v.): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot i.v.): 29.-33. dienā MESNA i.v. 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikls) 5.cikls	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 frakcijās visiem pacientiem ar CNS1 un CNS2 diagnozi 18 Gy 10 frakcijās visiem pacientiem ar CNS3 diagnozi VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 11.-56. dienā (pārtraukt 6-MP kraniālās apstarošanas 6.-10. dienā, kas sākas 5.cikla 1. dienā. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikls) 6.-12.cikls	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

G-CSF = granulocītu kolonijas stimulējošais faktors, VP-16 = etopozīds, MTX = metotreksāts, i.v. = intravenozi, s.c. = subkutāni, i.t. = intratekāli, p.o. = perorāli, i.m. = 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= grejs

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

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL: lietojot imatinibu kā vienīgo līdzekli pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9%), nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs - 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejamības programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Laika līdz progresēšanai mediāna kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un kopējās dzīvildzes mediāna 401 novērtējamiem pacientiem svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analīzē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

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

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar 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 pacientiem. 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 reakcijas rādītāju aprēķināja pacientiem, kuriem ir vismaz viens derīgs izvērtējums, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

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

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un lietotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

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

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

Nerezecējama un/vai metastātiska GIST klīniskie pētījumi

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku ļaundabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST) ir veikts viens II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts, starptautisks pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti un randomizēti 147 pacienti 400 vai 600 mg zāļu saņemšanai (perorāli, vienu reizi dienā) līdz pat 36 mēnešus ilgi. Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem, un viņiem diagnosticētā patoloģija - Kit pozitīvs GIST, kas nav rezecējams un/vai ir metastātisks. Imūnhistoķīmiskās analīzes tika veiktas ierastā kārtībā, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna-biotīna-peroksidāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primāros efektivitātes pierādījumus pamato objektīvie atbildes reakcijas rādītāji. Audzējiem bija jābūt novērtējamiem vismaz vienā patoloģijas lokalizācijas vietā un atbildes reakciju novērtēja pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas grupas (Southwestern Oncology Group - SWOG) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā STIB2222

	Visi devu lielumi (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Labākā atbildes reakcija	
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,7)
Daļēja atbildes reakcija	98 (66,7)
Stabila slimība	23 (15,6)
Progresējoša slimība	18 (12,2)
Nav vērtējams	5 (3,4)
Nav zināms	2 (1,4)

Abās devu grupās atbildes reakcijas pakāpes rādītāji neatšķīrās. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpposma analīzes laikā, sasniedza daļēju atbildes reakciju, ārstējoties ilgāk (novērošanas ilguma mediāna 31 mēnesis). Laika līdz atbildes reakcijai mediāna bija 13 nedēļas (95% TI 12–23). Laika līdz terapijas neefektivitātei mediānai pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. Kaplāna-Meijera aprēķinātā dzīvildze pēc 36 mēnešus ilgas novērošanas ir 68%.

Divos klīniskajos pētījumos (B2222 pētījumā un S0033 starpgrupu pētījumā) imatiniba dienas deva tika palielināta līdz 800 mg pacientiem, kuriem novēroja slimības progresēšanu, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas. Dienas deva līdz 800 mg tika palielināta kopumā 103 pacientiem; 6 pacienti sasniedza daļēju atbildes reakciju un 21 – slimības stabilizāciju pēc devas palielināšanas ar kopējo klīnisko ieguvumu 26%. Pieejamie drošuma dati liecina, ka devas palielināšana līdz 800 mg dienā pacientiem, kam slimība progresē, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas, neietekmē imatiniba drošuma profilu.

Adjuvanta GIST klīniskie pētījumi

Imatiniba adjuvanta lietošana pētīta daudzcentru, dubultmaskētā, ilgstošā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (Z9001), kurā piedalījās 773 pacienti. Šo pacientu vecums svārstījās no 18 līdz 91 gadiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju pēc imūnhistoķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, kuriem 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumā veikta pilnīga primārā GIST rezekcija. Pēc primārā GIST rezekcijas, pacienti tika randomizēti vienā no divām pētījuma grupām: imatiniba 400 mg dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā ar dalības ilgumu viens gads.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (recurrence-free survival - RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanai vai nāvei, neatkarīgi no iemesla.

Imatinibs ievērojami pagarināja RFS, kā rezultātā 75% pacientu imatiniba grupā dzīvildze bez recidīva bija 38 mēneši, salīdzinot ar 20 mēnešiem placebo grupā (95% TI, attiecīgi [30 - nav nosakāms] un [14 - nav nosakāms]); (risks attiecība = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Kopumā viena gada laikā imatiniba grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu risks tika samazināts aptuveni par 89% salīdzinot ar placebo grupu (risks attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas izvērtēja retrospektīvi, pamatojoties uz šādiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmērs, mitotiskais indekss, audzēja lokalizācija. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (intention-to-treat – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīzes, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (United States National Institutes of Health - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiju izpētes institūtu (Armed Forces Institute of Pathology - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti 6. tabulā. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Kopējās dzīvildzes uzlabošanas nenovēroja.

6. tabula. Pētījuma Z9001 RFS analīzes rezultātu kopsavilkums pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits/Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95% TI) *	RFS rādītāji (%)	
			Imatinibs vs placebo		12. mēnesis	24. mēnesis
NIH	Zems	29,5	0/86 vs 2/90	N.E.	100 vs 98,7	100 vs 95,5
	Vidējs	25,7	4/75 vs 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs 94,8	97,8 vs 89,5
	Augsts	44,8	21/140 vs 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs 64,0	80,7 vs 46,6
AFIP	Ļoti zems	20,7	0/52 vs 2/63	N.E.	100 vs 98,1	100 vs 93,0
	Zems	25,0	2/70 vs 0/69	N.E.	100 vs 100	97,8 vs 100
	Vidējs	24,6	2/70 vs 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs 90,8	97,9 vs 73,3
	Augsts	29,7	16/84 vs 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs 56,1	79,9 vs 41,5

* Pilns novērošanas periods; N.E. – nav nosakāms

Otrajā daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (SSG XVIII/AIO) salīdzināja 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu 400 mg/dienā ar 36 mēnešu ārstēšanu pacientiem pēc ķirurģiskas GIST rezekcijas un vienu no šādiem faktoriem: audzēja diametrs > 5 cm un mitožu skaits $> 5/50$ maksimālā palielinājuma redzes laukos (HPF); vai audzēja diametrs > 10 cm un jebkurš mitožu skaits, vai jebkura izmēra audzējs un mitožu skaits $10/50$ HPF, vai audzēju iekļūšana peritoneālā dobumā. Kopumā pētījumā tika iesaistīti un randomizēti 397 pacienti (199 pacienti 12 mēnešu ārstēšanas grupā un 198 pacienti 36 mēnešu ārstēšanas grupā), kuru vecuma mediāna bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Novērošanas ilguma mediāna bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu analīzes brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz analīzes brīdim.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (recurrence-free survival - RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanai vai nāvei (neatkarīgi no iemesla).

Trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu ievērojami pagarināja dzīvildzi bez recidīva (RFS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (kopējā riska attiecība (RA) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (7. tabula, 1. attēls).

Turklāt trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu ievērojami pagarināja kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (RA = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (7. tabula, 2. attēls).

Ilgāka (> 36 mēnešu) ārstēšana var aizkavēt turpmāku recidīvu rašanos; tomēr šīs atrades ietekme uz kopējo dzīvildzi joprojām nav zināma.

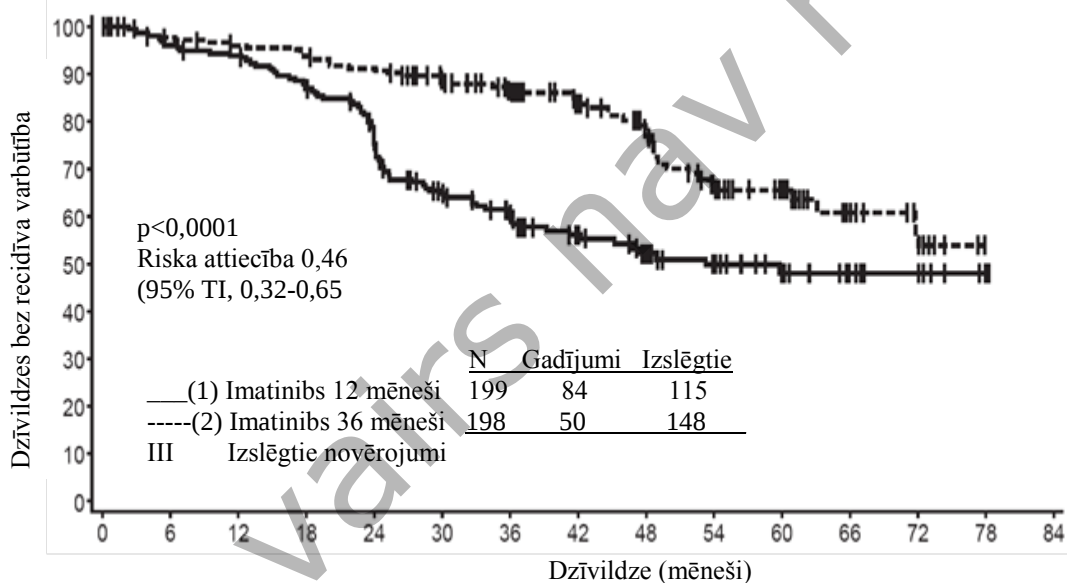
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

ITT analīzē, t.i., iekļaujot visu pētījuma populāciju, 36 mēnešu ārstēšana ar imatinibu bija pārāka par 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu. Plānotajā apakšgrupu analīzē pēc mutāciju tipa, 36 mēnešu ārstēšanas grupā pacientiem ar exon 11 mutāciju riska attiecība bija 0,35 [95% TI: 0,22, 0,56]. Nelielā novēroto gadījumu skaita dēļ apakšgrupās nevar izdarīt secinājumus par citām retāk sastopamām mutācijām.

7. tabula. 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar imatinibu (pētījums SSGXVIII/AIO)

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

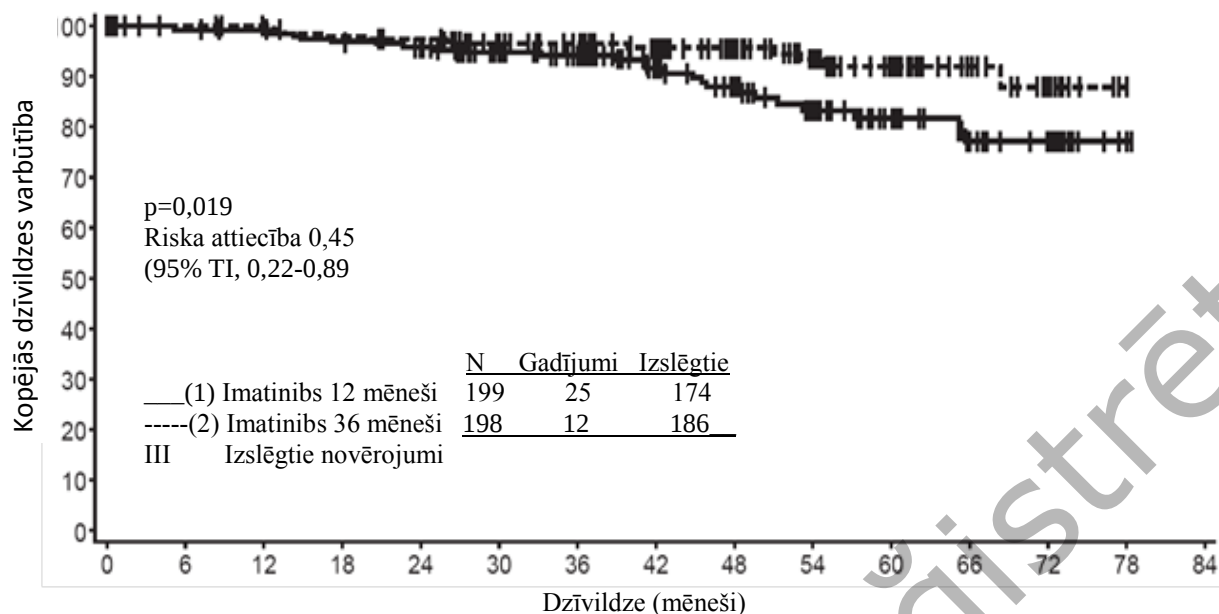
1. attēls. Kaplāna-Meijera novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

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

2. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes novērtējums (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

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

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar c-Kit pozitīvu GIST nav veikti. Septiņās (7) publikācijās ziņots par 17 pacientiem ar GIST (ar vai bez Kit un PDGFR mutācijām). Šo pacientu vecums bija robežās no 8 līdz 18 gadiem, un adjuvantās terapijas un metastātiskas slimības terapijā izmantoto imatiniba devu robežās bija no 300 līdz 800 mg dienā. Lielākajai daļai pediatriko pacientu, kuriem ārstēja GIST, trūka c-kit vai PDGFR mutāciju apstiprinošu datu, kas savukārt varēja izraisīt atšķirības klīniskajos rezultātos.

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 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastātiska, lokāli recidivējoša pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīta par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārais efektivitātes pierādījums pacientiem pamatojās uz objektīvās atbildes reakcijas rādītājiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacienti no tiem, kuriem bija daļēja atbildes reakcija, turpmāk tika izārstēti ar ķirurģisku terapiju. Ārstēšanas laika mediāna pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. Pieciem (5) pacientiem bija atbildes reakcija, 3 pacientiem - pilnīga atbildes reakcija un 2 pacientiem - daļēja atbildes reakcija. Ārstēšanas ilguma mediāna publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz imatinibu, novēroja translokāciju t(17:22)[(q22;q13)] vai tā gēna produktu.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

Imatiniba farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts pirmajā dienā un vai nu 7., vai 28. dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara koncentrāciju.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Imatiniba plazmas AUC mainība starp pacientiem pēc vienas perorālas devas lietošanas bija augsta. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, imatiniba absorbcijas ātrums nedaudz samazinājās ($C_{\max}$ samazinājās par 11% un $t_{\max}$ pagarinājās par 1,5 h), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējās gastrointestinālas operācijas ietekme uz zāļu absorbciju 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 mazākā mērā 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 ($AUC_{(0-48h)}$). Atlikušo cirkulējošo radioaktivitāti nodrošina daudzi mazākā daudzumā konstatējami 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), ko varētu lietot vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) spēj klīniski nozīmīgi inhibēt imatiniba metabolismu.

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 marķieru substrātu inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības bija 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir no 2 μ mol/l līdz 4 μ mol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietotu zāļu CYP2D6 un CYP3A4/5 mediētā metabolisma inhibīcija. Imatinibs neietekmē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā (K_i = 34,7 μ M), inhibē paklitaksela metabolismu. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka kā gaidāmā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

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

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas, $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota zāļu lietošana vienu reizi dienā. Pēc perorālas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums bija lineārs un proporcionāls devas lielumam devu robežās no 25 mg līdz 1 000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba kinētika nemainās, un ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijā zāļu akumulācija ir 1,5 - 2,5 kārtīga.

Farmakokinētika GIST pacientiem

GIST pacientiem zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos ir 1,5 reizes spēcīgāka nekā novēro CML pacientiem, lietojot tādu pašu devu (400 mg dienā). Ņemot vērā sākotnējo populācijas farmakokinētikas analīzi GIST pacientiem, ir trīs mainīgie lielumi (albumīns, leikocītu skaits un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīnu daudzums izraisīja klīrensa samazināšanos (CL/f), bet palielināts leikocītu skaits samazināja CL/f. Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus par devas pielāgošanu. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju un metabolisma samazināšanos.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz izkļiedes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Uzskata, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/h, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/h. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekamas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums imatiniba kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika bērniem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī pediatriem pacientiem imatinibs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri. Bērniem lietotās devas 260 mg/m² un 340 mg/m² dienā nodrošināja tādu pašu zāļu iedarbību, kādu pieaugušajiem nodrošina 400 mg un 600 mg lielas imatiniba devas. Salīdzinot AUC₍₀₋₂₄₎ astotajā un pirmajā dienā pēc 340 mg/m² lielas dienas devas lietošanas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas vienu reizi dienā, ir konstatēta 1,7-kārtīga devas akumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto populācijas farmakokinētikas analīzi pediatriem pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (CML, Ph+ALL, vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinibu), imatiniba klīrenss palielinās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL). Pēc korekcijas atbilstoši ĶVL ietekmei, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, piemēram, vecumam, ķermeņa masai un ķermeņa masas indeksam, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg reizi dienā) vai 340 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot devu 600 mg reizi dienā) bija līdzīga kā iedarbība pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinibu 400 mg vai 600 mg vienu reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

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

Lai gan farmakokinētikas analīzes rezultāti liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības cilvēku vidū, 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 vai 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, kopējās olbaltumvielu un albumīnu koncentrācijas samazināšanos. 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, aknu šūnu un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru tubulu 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 urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

39 nedēļas ilgā pētījumā ar pērtiķiem, lietojot zemāko zāļu devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešdaļa 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 *in vitro* ir iegūti 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 imatiniba, devu, kas atbilst maksimālajai klīniskajā 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, perorāli lietojot ≥ 30 mg/kg imatiniba, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazināšanos. Ja zāles 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās ievadīja žurku mātītēm, ietekmi uz pārošanos vai grūсно žurku skaitu nenovēroja. Lietojot 60 mg/kg lielu 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. vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas saņēma perorāli 45 mg/kg dienā. Šīs 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 sasniedz prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes dzīvnieku fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, paaugstinājās 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 cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

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

Juvenīlās (10 - 70 dienas pēc dzemdībām) attīstības toksikoloģijas pētījumā ar žurkām netika identificēti jauni mērķa orgāni attiecībā uz jau zināmiem mērķa orgāniem. Juvenīlās toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 - 2 reizes lielākas iedarbības gadījumā nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, kuri saņēma lielāko ieteicamo devu - 340 mg/m². Turklāt juvenīliem dzīvniekiem (apmēram atšķiršanas periodā) novēroja mirstību aptuveni 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, kuri saņēma lielāko ieteicamo devu 340 mg/m², gadījumā.

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

Prepūcija/klitora dziedzeru papillomu/karcinomu novēroja, lietojot 30 mg/kg un lielāku devu dienā, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pamatojoties uz AUC) 400 mg dienā vai 800 mg dienā, un attiecīgi 0,4 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 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 papillomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsnieru serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas, kas nesatur dziedzerus, papillomas/karcinomas novēroja, lietojot devu 60 mg/kg dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pamatojoties uz AUC) 400 mg dienā vai 800 mg dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pamatojoties uz AUC) 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 zināma.

Ne-neoplastiski 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 izraisa vides risku ūdenstilpņu nogulsnēs dzīvojošiem organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Bezūdens kalcija hidroģenfosfāts
Krospovidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Makrogols
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH/PE/PVH//Al blisteri.

OPA/Al/PVH//Al blisteri.

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 60 vai 120 apvalkotajām tabletēm blisteros.

Iepakojumi pa 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 apvalkotajām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi pa 30 vai 90 apvalkotajām tabletēm blisteros.

Iepakojumi pa 30x1 vai 90x1 apvalkotajām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

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 Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas
Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta veidā).

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (*Imatinibum*) (mesilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, oranžas kapsulas ar melnu marķējumu 7629 uz kapsulas korpusa un melnu marķējumu TEVA uz kapsulas vāciņa. Kapsulās ir balts līdz gaiši dzeltens granulēts pulveris.

Kapsulas garums ir no 19,1 mm līdz 19,7 mm, bet platums – 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, oranžas kapsulas ar melnu marķējumu 7630 uz kapsulas korpusa un melnu marķējumu TEVA uz kapsulas vāciņa. Kapsulās ir balts līdz gaiši dzeltens granulēts pulveris.

Kapsulas garums ir no 23,0 mm līdz 23,6 mm, bet platums – 8,53 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Teva B.V. ir indicēts, lai ārstētu:

- pediatriškos pacientus, kuriem ir tikko diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kuriem kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta kā pirmās izvēles terapija;
- pediatriškos pacientus ar Ph+ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušos pacientus ar Ph+CML blastu krīzes laikā;
- pieaugušos un pediatriškos 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 hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFRα pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu un/vai metastātisku ļaundabīgu stomas audzēju kuņģa-zarnu traktā (*Gastrointestinal Stromal Tumor – GIST*) ārstēšanai;
- pieaugušo pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc Kit (CD117)-pozitīva GIST rezekcijas adjuvantai ārstēšanai. Pacienti, kuriem ir zems vai ļoti zems recidīva risks, nedrīkst saņemt adjuvantu ārstēšanu;
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastātisku DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji un dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildreakcijas pakāpe Ph+ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildreakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastātiska GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez recidīva adjuvanta GIST gadījumā. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šīm slimībām.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Ordinēto devu lieto iekšķīgi kopā ar ēdienu un lielu glāzi ūdens, lai mazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg un 600 mg devas jālieto vienu reizi dienā, bet 800 mg dienas deva jālieto pa 400 mg divreiz dienā, no rīta un vakarā.

Pacientiem, kuri nespēj norīt kapsulas (bērniem), to saturu atļauts disperģēt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas. Tā kā pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti un potenciālais risks cilvēka auglim nav zināms, sievietes reproduktīvā vecumā, kuras atver šo zāļu kapsulas, jābrīdina ar to saturu apieties piesardzīgi, lai izvairītos no tā saskares ar ādu un acīm, kā arī jāizvairās no tā ieelpošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pēc kapsulu atvēršanas rokas nekavējoties jānomazgā.

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Imatinib Teva B.V. ieteicamā deva 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: klīnisko pētījumu laikā imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Devas palielināšanu no 600 mg līdz maksimāli 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem blastu krīzes fāzē var apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā); apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš panāktās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

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 sadalīt 2 lietošanas reizēs, vienu lieto no rīta, otru – vakarā. Ieteiktās devas pašlaik pamatojas uz datiem no neliela pediatriko pacientu skaita (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pieredzes 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 vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju sekojošos apstākļos: slimības progresēšana (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc deva palielināšanas rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas speciālistiem ir jānodrošina terapijas kontrole visos šīs slimības ārstēšanas posmos.

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

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL imatiniba monoterapija ar 600 mg dienā devu ir droša, efektīva un to var pielietot līdz slimības progresēšanai.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m²). Ieteicamā dienas deva bērniem ar Ph+ALL ir 340 mg/m² liela zāļu dienas deva (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ir 400 mg dienā.

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

Devas HES/CEL terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ir 100 mg dienā.

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

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas GIST terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastātisku GIST ir 400 mg dienā.

Dati par zāļu devas palielināšanu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg ietekmi uz pacientiem, kuriem slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST pacientiem terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Analīzes veikšanas brīdī ārstēšanas ilguma mediāna bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc atbildes reakcijas panākšanas nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas Imatinib Teva B.V. deva ir 400 mg dienā. Ārstēšanas optimālais ilgums nav noteikts. Klīniskajos pētījumos pierādītais ārstēšanas ilgums šai indikācijai ir 36 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas DFSP terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva B.V. deva pieaugušiem pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (NAR) vai aknu transamināžu līmenis vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz $<1,5 \times \text{NAR}$, bet transamināžu koncentrācija atjaunojas līdz $<2,5 \times \text{NAR}$. 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 dienā, bet bērniem – no 340 mg/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā:

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/\text{l}$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 300 mg.
CML hroniskā fāze pediatriskiem pacientiem (deva 340 mg/m^2)	ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 260 mg/m^2 .
CML blastu krīze un Ph+ ALL (sākuma deva – 600 mg)	^a ANS $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<10 \times 10^9/\text{l}$	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 $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/\text{l}$. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg devu.

CML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatriskiem pacientiem (sākuma deva - 340 mg/m ²)	^a ANS <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /l	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 260 mg/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 ≥1 x 10⁹/l un trombocīti ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m² devu.
DFSP (deva 800 mg)	ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Ārstēšanu atsāk ar imatinibu 600 mg devā. 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar mazāku imatiniba devu – 400 mg.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits. ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

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

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

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija:

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

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotransferāze.

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai kuriem veic dialīzi kā sākuma deva jālieto mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr, ārstējot šos pacientus, jāievēro piesardzība. Nepanesības gadījumā devu var samazināt. Ja panesamība ir laba, devu var paaugstināt nepietiekamas efektivitātes gadījumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

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

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar tikko diagnosticētu CML, kuri lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādēļ ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacienta ķermeņa masu. Negaidīta, strauja pacienta ķermeņa masas palielināšanās ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāordinē piemēroti uzturoši un terapeitiski pasākumi. Klīnisko pētījumu laikā šīs blakusparādības biežāk novēroja gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds slimību anamnēzē. Tādēļ pacientiem ar sirds darbības traucējumiem, ir jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimību

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

Pacientiem ar hipereozinofilijas sindromu (HES) ar 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, nozīmējot sistēmiskos steroīdus, asinsriti nodrošinot pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/hroniskas eozinofilās leikozes (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) pacientiem nepieciešams rūpīgi izvērtēt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecību.

Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leukocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar 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 steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaicīgi ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

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

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) rašanos, pirms imatiniba terapijas uzsākšanas ieteicams koriģēt 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 attīstījās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V., rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, sakarā ar paaugstināto alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltuma, kas saista imatinibu) līmeni plazmā šiem pacientiem. Pacientiem ar nieru darbības

traucējumiem jālieto mazākā sākuma deva. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanā jāievēro piesardzība. Nepanesības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Pediatriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu. Ilgstošas ārstēšanas ar imatinibu ietekme uz bērnu augšanu ilgtermiņā nav zināma. Tādēļ ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga bērna augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inhibē P450 izoenzīma CYP3A4 aktivitāti (piemēram, tādi proteāzes inhibitori kā indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, tai 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 tā iedarbības pastiprināšanos (imatiniba vidējā C_{max} un AUC vērtība palielinājās attiecīgi par 26% un 40%). Vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 grupas enzīmu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai *Hypericum perforatum*, zināmi kā asinszāles preparāti) var ievērojami samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg 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. Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas ar imatinibu laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var mainīt imatinibs

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka tas inhibē CYP3A4. Tādēļ, vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 substrātus 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, triazol-benzodiazepīnu, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatoru, dažu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, t.i., statīnu u.c.) koncentrāciju plazmā.

Nemot vērā zināmo paaugstināto asiņošanas risku saistībā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija) pacientiem, kuriem nepieciešami antikoagulanti, ir jāievada mazmolekulārais vai standarta heparīns, nevis kumarīna atvasinājumi, piemēram, varfarīns.

In vitro imatinibs koncentrācijās, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot imatiniba 400 mg devu divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākums, 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 terapeitiskās darbības indeksu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

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

Tādēļ, lietojot vienlaicīgi lielas imatiniba un paracetamola devas, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija un kas saņem levotiroksīnu vienlaicīgi ar imatinibu, var pazemināties levotiroksīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

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 ar L-asparagināzi var būt saistīta ar palielinātu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot imatinibu kombinācijā, jāievēro īpaša piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pēcreģistrācijas periodā par sievietēm, kuras lietojušas imatinibu, ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks auglim nav zināms. Imatinibu grūtniecības laikā lietot nedrīkst, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles lieto grūtniecības laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām ir iespējami dažādi neskaidri 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 nevēlamām blakusparādībām. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu sakarā ar zāļu izraisītām nevēlamām blakusparādībām.

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

Pacientiem ar Ph+ ALL, kombinējot imatinibu ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām, novēroja pārejošu aknu toksicitāti, kas izpaužas kā transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmija. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šīm ziņotās blakusparādības bērniem atbilst pieaugušo pacientu ar Ph+ ALL zināmajam drošuma profilam. Drošuma datubāze 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 izmantojot 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. Pediātriskajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos, ir uzskaitītas tālāk pa orgānu sistēmas klasēm un pēc biežuma. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

1.tabulā ir norādītas blakusparādības un to biežums.

1.tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonijs¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu 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, eozinofīlija, limfadenopātija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hemolītiska anēmija</i>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Anoreksija</i>
<i>Retāk</i>	<i>Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija</i>
<i>Reti</i>	<i>Hiperkaliēmija, hipomagnēmija</i>
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	<i>Bezmiegs</i>
<i>Retāk</i>	<i>Depresija, pavājināta 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 sajūtas izmaiņas, 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, dzirdes zudums</i>
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	<i>Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja³, plaušu tūska</i>
<i>Reti</i>	<i>Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Perikardīts*, sirds tamponāde*</i>
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	<i>Pietvīkums, asiņošana</i>
<i>Retāk</i>	<i>Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino fenomens</i>

<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ¹¹ *, intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu 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, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulozi izsitumi, sasitumi, 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, angioedēma, vezikulāri izsitumi, daudzformu eritēma, leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
<i>Nav zināmi</i>	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)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, arī 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 urinēšana
<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 dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, trīce, drebuļi

<i>Retāk</i>	Sāpes krūtīs, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- * Par šāda veida reakcijām ziņots galvenokārt imatiniba pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tas ietver spontānos gadījumu ziņojumus, kā arī notiekošajos pētījumos, paplašinātas pieejamības programmās, klīniskās farmakoloģijas pētījumos un neapstiprinātu indikāciju zinātniskajos pētījumos novērotās nopietnās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots nenoteikta lieluma populācijai, vienmēr nav iespējams droši novērtēt 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, tostarp 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 asiņošanu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST.
 - 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
 - 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
 - 10 Muskuļu un kaulu sāpes un ar tām saistīti traucējumi biežāk novēroti pacientiem ar CML nekā pacientiem ar GIST.
 - 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu novirzes

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, jo īpaši – neitropēnija un trombocitopēnija, norādot uz to biežuma palielināšanos, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījums). Tomēr citopēniju biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimības akcelerācijas fāzē novēro 4 un 6 reizes biežāk (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem, kuriem tikko diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem tikko diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un $< 1\%$ pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu ilguma mediāna parasti bija attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var ārstēt, vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju pilnīgi pārtraukt. Pediatriskiem pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, tai skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti radās pirmo dažu mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

Klīniskajā 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 asiņošanu kuņģa-zarnu traktā vai audzēja asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes neitropēniju novēroja attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēniju – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija neattīstījās nevienam pacientam. Leikocītu un neitrofilu 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 ārstēja, samazinot devu vai pārtraucot zāļu lietošanu (šo epizožu ilguma mediāna 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 paaugstināšanās bija zem 3%.

Ir bijuši citolītiska un holestātiska hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, no kuriem daži ir bijuši letāli (ieskaitot vienu pacientu, kas 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 imatinība pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jāveic 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 mg līdz 1600 mg (ārstēšanas ilgums variē no 1 līdz 10 dienām): slikta dūša, vemšana, caureja, izsitumi, eritēma, tūska, pietūkums, nogurums, muskuļu spazmas, trombocitopēnija, pancitopēnija, sāpes vēderā, galvassāpes, samazināta ēstgriba.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas 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 uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs olbaltumvielas - tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (*stem cell factor*, SCF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (*colony stimulating factor*, CSF-1R) un trombocītu augšanas faktora alfa un beta receptorus (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas medītētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielas – tirozīnkināzes inhibitors, kas *in vitro*, šūnās un *in vivo* spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi. Viela selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi bcr-abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leikēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML un ALL pacientiem.

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

Imatinibs ir arī PDGF, PDGF-R un SCF, c-Kit tirozīnkināzes receptoru inhibitors un inhibē PDGF un SCF medītētos šūnas procesus. *In vitro* imatinibs inhibē kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST) šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija saplūšanas ar dažādām partnerolbaltumvielām rezultātā vai būtiska PDGF producēšana. 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 kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pagarināšanos.

Ir veikts plašs, starptautisks, atklāts, nekontrolēts II fāzes pētījums, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) CML, slimības blastu krīzes fāzē. Turklāt, divos I fāzes un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% līdz 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% līdz 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, bet 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un pārējiem 223 pacientiem zāļu sākuma deva bija 600 mg.

Primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu (t.i., nav blastu kaulu smadzenēs un asinīs, bet bez pilnas perifērās asinsaines uzlabošanās, kā tas ir 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). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%) nekā pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā dzīvildzes mediāna iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem ir 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 (95% TI)
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	31% (25,2-36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR)	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia - NEL</i>)	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase - RTC</i>)	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ²	15% (11,2-20,4)
Pilnīga	7%
(Apstiprināta ³) [95% TI]	(2%) [0,6-4,4]
Daļēja	8%
¹ Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma): CHR: pētījumā 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blasti <5% un nav ekstramedulāras patoloģijas] NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC: <15% blastu BM un PB, <30% blastu + promielocītu BM un PB, < 20% bazofilo leukocītu PB, nav ekstramedulāras patoloģijas, izņemot liesu un aknas. BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis ² Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph+ metafāzes), daļēja (1–35%). ³ Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot otro kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.	

Pediatrikie pacienti: kopumā 26 pediatrikie pacienti jaunāki par 18 gadiem ar CML hroniskā fāzē (n = 11) vai blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozi (n = 15) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu iepriekšēju terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija, bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² (n = 5), 340 mg/m² (n = 9), 440 mg/m² (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielas imatiniba devas dienā. No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītāju – 77%.

Kopumā 51 pediatrikais pacients ar tikko diagnosticētu un neārstētu CML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma imatinibu 340 mg/m² dienā, jo netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapija pediatrikiem pacientiem ar tikko diagnosticētu CML izraisīja strauju atbildes reakciju ar pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakciju 78% 8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas. Augstais pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija vienlaicīgi ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju 65%, kas ir salīdzināma ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju novēroja vēl 16% gadījumu ar nozīmīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāju 81%. Vairums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju, šo atbildes reakciju sasniedza vidēji 3 - 10 mēnešu laikā, ar vidējo laiku līdz atbildes reakcijai - 5,6 mēneši, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt imatiniba pētījumu rezultātus 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, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; $p=0,0001$). Lietojot glābjošo terapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazinājumu ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā ($p=0,02$) pēc 2 terapijas nedēļām. Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt 3. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma dizainu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan attiecībā uz remisijas ilgumu ($p=0,01$), gan dzīvildzes bez slimības simptomiem ($p=0,02$).

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

3. tabula. Ķīmijterapijas shēmas, kas lietotas 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 h); CP 500 mg/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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 h); 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 h); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā, lietojot i.v. (1 h).
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 novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h 1.-4. dienā lietojot i.v. (3 h); 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 h); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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 h); Etopozīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā, lietojot i.v. (1 h); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā, lietojot i.v. (3 h, q 12 h).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (3 h); Daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā, lietojot i.v. (1 h); 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	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (24 h) un Ara-C 2 g/m ² 2-3. dienā, lietojot i.v. (q 12 h), atkārtot 4 reizes
Uzturošā terapija	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 h, q 12 h); Vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā, lietojot i.v.; Doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā, lietojot i.v. (24 h); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā, lietojot i.v. (24 h), Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā, lietojot i.v. (2 h, q 12 h) (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg katru mēnesi, lietojot i.v. 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī, lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visas ārstēšanas shēmas ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: tenipozīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediatriskie pacienti: I2301 pētījumā kopumā 93 bērni, pusaudži un gados jauni pieaugušie (vecumā no 1 līdz 22 gadiem) ar Ph+ ALL tika iesaistīti atklātā, daudzcentru, secīgu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā un 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 pagarinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanas brīdi; 1. kohortā izmantoja viszemākās intensitātes terapiju, bet 5. kohortā izmantoja visaugstākās (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu) intensitātes imatiniba terapiju. Nepārtraukta imatiniba iedarbība terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar vēsturisko 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 (*overall survival* – OS) 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacientu saņēma asinsrades cilmes šūnu transplantāciju.

4. tabula. Ķīmijterapijas shēmas, kas lietotas kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot i.v.): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: TIKAI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot i.v.): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, i.v.): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot i.v.): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot i.m.): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² , lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot i.v.): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot i.m.): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikls) 1.-4.cikls	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m ² lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot i.t.: 1., 29. dienā

	VCR (1.5 mg/m ² , lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, p.o.): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot i.v.): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot i.v.): 29.-33. dienā MESNA i.v. 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) 5.cikls	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 frakcijās visiem pacientiem ar CNS1 un CNS2 diagnozi 18 Gy 10 frakcijās visiem pacientiem ar CNS3 diagnozi VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 11.-56. dienā (pārtraukt 6-MP kraniālās apstarošanas 6.-10. dienā, kas sākas 5.cikla 1. dienā. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) 6.-12.cikls	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot p.o.): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

G-CSF = granulocītu kolonijas stimulējošais faktors, VP-16 = etopozīds, MTX = metotreksāts, i.v. = intravenozi, s.c. = subkutāni, i.t. = intratekāli, p.o. = perorāli, i.m. = intramuskulāri, ARA-C = citozīna arabinozīds, CPM = ciklofosfamīds, VCR = vinkristīns, DEX = deksametazons, DAUN = daunorubicīns, 6-MP = 6-merkaptopurīns, *E.Coli* L-ASP = L-asparagināze, PEG-ASP = PEG asparagināze, MESNA= 2-merkaptotētānsulfonāta nātrijs sāls, iii= vai kamēr MTX līmenis ir <0,1 µM, q6h = ik pēc 6 stundām, Gy= grejs

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

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL: lietojot imatinibu kā vienīgo līdzekli pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9%), nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs – 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātās pieejamības programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Laika līdz progresēšanai mediāna kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un kopējās dzīvildzes mediāna 401 novērtējamiem pacientiem svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analīzē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

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

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar 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 pacientiem. 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 reakcijas rādītāju aprēķināja pacientiem, kuriem ir vismaz viens derīgs izvērtējums, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

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

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un lietotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

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

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

Nerezecējama un/vai metastātiska GIST klīniskie pētījumi

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku ļaundabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (GIST)

ir veikts viens II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts, starptautisks pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti un randomizēti 147 pacienti 400 vai 600 mg zāļu saņemšanai (perorāli, vienu reizi dienā) līdz pat 36 mēnešus ilgi. Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem, un viņiem diagnosticētā patoloģija – Kit pozitīvs GIST, kas nav rezecējams un/vai ir metastātisks. Imūnhistokīmiskās analīzes tika veiktas ierastā kārtībā, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna–biotīna–peroksidāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primāros efektivitātes pierādījumus pamato objektīvie atbildes reakcijas rādītāji. Audzējiem bija jābūt novērtējamiem vismaz vienā patoloģijas lokalizācijas vietā un atbildes reakciju novērtēja pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas grupas (Southwestern Oncology Group - SWOG) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā Nr. STIB2222

	Visi devu lielumi (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Labākā atbildes reakcija	
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,7)
Daļēja atbildes reakcija	98 (66,7)
Stabila slimība	23 (15,6)
Progresējoša slimība	18 (12,2)
Nav vērtējams	5 (3,4)
Nav zināms	2 (1,4)

Abās devu grupās atbildes reakcijas pakāpes rādītāji neatšķīrās. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpposma analīzes laikā, sasniedza daļēju atbildes reakciju, ārstējoties ilgāk (novērošanas ilguma mediāna 31 mēnesis). Laika līdz atbildes reakcijai mediāna bija 13 nedēļas (95% TI 12–23). Laika līdz terapijas neefektivitātei mediānai pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. Kaplāna-Meijera aprēķinātā dzīvildze pēc 36 mēnešus ilgas novērošanas ir 68%.

Divos klīniskajos pētījumos (B2222 pētījumā un S0033 starpgrupu pētījumā) imatiniba dienas deva tika palielināta līdz 800 mg pacientiem, kuriem novēroja slimības progresēšanu, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas. Dienas deva līdz 800 mg tika palielināta kopumā 103 pacientiem; 6 pacienti sasniedza daļēju atbildes reakciju un 21 – slimības stabilizāciju pēc devas palielināšanas ar kopējo klīnisko ieguvumu 26%. Pieejamie drošuma dati liecina, ka devas palielināšana līdz 800 mg dienā pacientiem, kam slimība progresē, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas, neietekmē imatiniba drošuma profilu.

Adjuvanta GIST klīniskie pētījumi

Imatiniba adjuvanta lietošana pētīta daudzcentru, dubultmaskētā, ilgstošā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (Z9001), kurā piedalījās 773 pacienti. Šo pacientu vecums svārstījās no 18 līdz 91 gadiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju pēc imūnkīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, kuriem 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumā veikta pilnīga primārā GIST rezekcija. Pēc primārā GIST rezekcijas, pacienti tika randomizēti vienā no divām pētījuma grupām: imatiniba 400 mg dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā ar dalības ilgumu viens gads.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (recurrence-free survival - RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanai vai nāvei, neatkarīgi no iemesla.

Imatinibs ievērojami pagarināja RFS, kā rezultātā 75% pacientu imatiniba grupā dzīvildze bez recidīva bija 38 mēneši, salīdzinot ar 20 mēnešiem placebo grupā (95% TI, attiecīgi [30 - nav nosakāms] un

[14 - nav nosakāms]); (riska attiecība = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Kopumā viena gada laikā imatinib grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu risks tika samazināts aptuveni par 89% salīdzinot ar placebo grupu (riska attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas izvērtēja retrospektīvi, pamatojoties uz šādiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmērs, mitotiskais indekss, audzēja lokalizācija. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (intention-to-treat – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīzes, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (United States National Institutes of Health - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiju izpēti institūtu (Armed Forces Institute of Pathology - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti 6. tabulā. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Kopējās dzīvildzes uzlabošanas nenovēroja.

6. tabula. Pētījuma Z9001 RFS analīzes rezultātu kopsavilkums pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits/Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95% TI) *	RFS rādītāji (%)	
					12. mēnesis	24. mēnesis
			Imatinibs vs placebo		Imatinibs vs placebo	Imatinibs vs placebo
NIH	Zems	29,5	0/86 vs 2/90	N.E.	100 vs 98,7	100 vs 95,5
	Vidējs	25,7	4/75 vs 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs 94,8	97,8 vs 89,5
	Augsts	44,8	21/140 vs 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs 64,0	80,7 vs 46,6
AFIP	Ļoti zems	20,7	0/52 vs 2/63	N.E.	100 vs 98,1	100 vs 93,0
	Zems	25,0	2/70 vs 0/69	N.E.	100 vs 100	97,8 vs 100
	Vidējs	24,6	2/70 vs 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs 90,8	97,9 vs 73,3
	Augsts	29,7	16/84 vs 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs 56,1	79,9 vs 41,5

* Pilns novērošanas periods; N.E. – nav nosakāms

Otrajā daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (SSG XVIII/AIO) salīdzināja 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu 400 mg/dienā ar 36 mēnešu ārstēšanu pacientiem pēc ķirurģiskas GIST rezekcijas un vienu no šādiem faktoriem: audzēja diametrs > 5 cm un mitožu skaits $> 5/50$ maksimālā palielinājuma redzes laukos (HPF); vai audzēja diametrs > 10 cm un jebkurš mitožu skaits, vai jebkura izmēra audzējs un mitožu skaits $10/50$ HPF, vai audzēju iekļūšana peritoneālā dobumā. Kopumā pētījumā tika iesaistīti un randomizēti 397 pacienti (199 pacienti 12 mēnešu ārstēšanas grupā un 198 pacienti 36 mēnešu ārstēšanas grupā), kuru vecuma mediāna bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Novērošanas ilguma mediāna bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu analīzes brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz analīzes brīdim.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (recurrence-free survival - RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanai vai nāvei (neatkarīgi no iemesla).

Trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu ievērojami pagarināja dzīvildzi bez recidīva (RFS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (kopējā riska attiecība (RA) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (7. tabula, 1. attēls).

Turklāt trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu ievērojami pagarināja kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (RA = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (7. tabula, 2. attēls).

Ilgāka (> 36 mēnešu) ārstēšana var aizkavēt turpmāku recidīvu rašanos; tomēr šīs atrades ietekme uz kopējo dzīvildzi joprojām nav zināma.

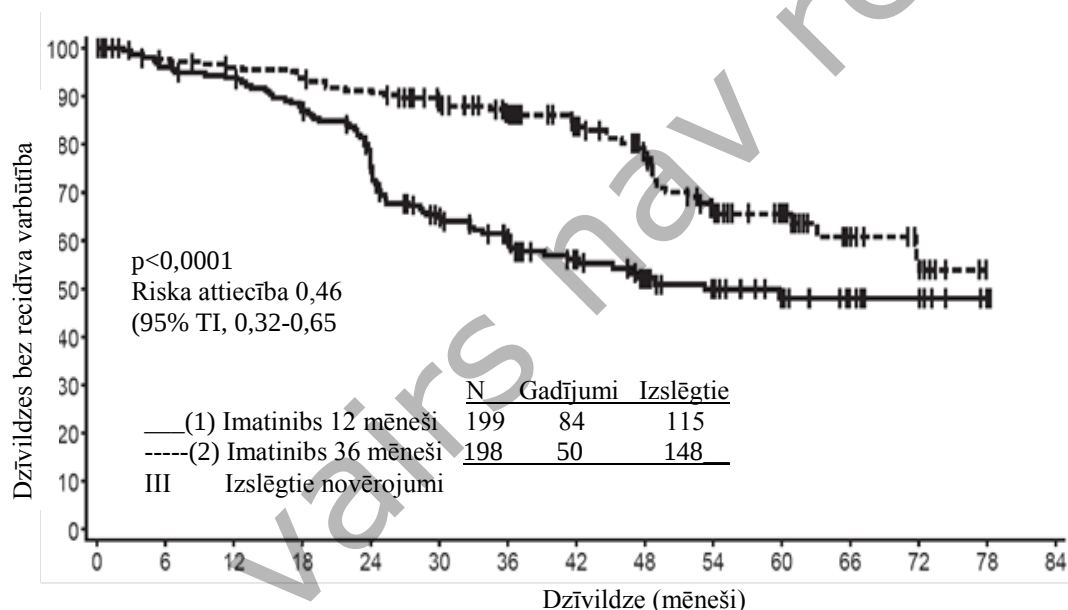
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

ITT analīzē, t.i., iekļaujot visu pētījuma populāciju, 36 mēnešu ārstēšana ar imatinibu bija pārāka par 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu. Plānotajā apakšgrupu analīzē pēc mutāciju tipa, 36 mēnešu ārstēšanas grupā pacientiem ar exon 11 mutāciju riska attiecība bija 0,35 [95% TI: 0,22, 0,56]. Nelielā novēroto gadījumu skaita dēļ apakšgrupās nevar izdarīt secinājumus par citām retāk sastopamām mutācijām.

7. tabula. 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar imatinibu (pētījums SSGXVIII/AIO)

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

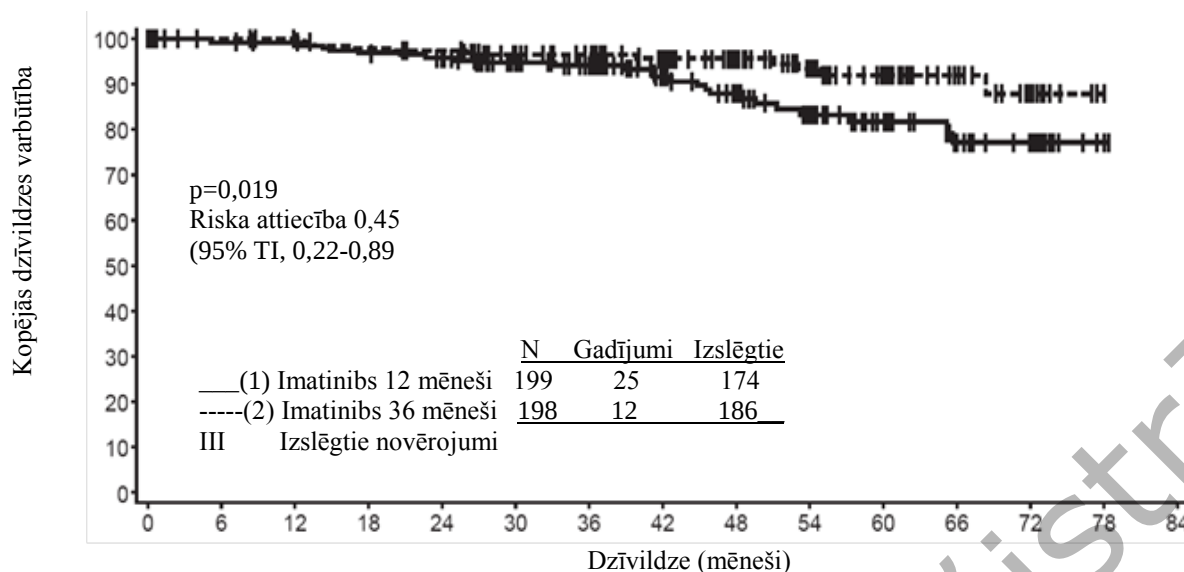
1. attēls. Kaplāna-Meijera novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

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

2. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes novērtējums (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

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

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar c-Kit pozitīvu GIST nav veikti. Septiņās (7) publikācijās ziņots par 17 pacientiem ar GIST (ar vai bez Kit un PDGFR mutācijām). Šo pacientu vecums bija robežās no 8 līdz 18 gadiem, un adjuvantās terapijas un metastātiskas slimības terapijā izmantoto imatiniba devu robežas bija no 300 līdz 800 mg dienā. Lielākajai daļai pediatriko pacientu, kuriem ārstēja GIST, trūka c-kit vai PDGFR mutāciju apstiprinošu datu, kas savukārt varēja izraisīt atšķirības klīniskajos rezultātos.

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 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastātiska, lokāli recidivējoša pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīta par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārais efektivitātes pierādījums pacientiem pamatojās uz objektīvās atbildes reakcijas rādītājiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacienti no tiem, kuriem bija daļēja atbildes reakcija, turpmāk tika izārstēti ar ķirurģisku terapiju. Ārstēšanas laika mediāna pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. Pieciem (5) pacientiem bija atbildes reakcija, 3 pacientiem pilnīga atbildes reakcija un 2 pacientiem – daļēja atbildes reakcija. Ārstēšanas ilguma mediāna publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz imatinibu novēroja translokāciju t(17:22)(q22;q13) vai tā gēna produktu.

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

Imatiniba farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts pirmajā dienā un vai nu 7., vai 28. dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara koncentrāciju.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Imatiniba plazmas AUC mainība starp pacientiem pēc vienas perorālas devas lietošanas bija augsta. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, imatiniba absorbcijas ātrums nedaudz samazinājās ($C_{\max}$ samazinājās par 11% un $t_{\max}$ pagarinājās par 1,5 h), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējas gastrointestinālas operācijas ietekme uz zāļu absorbciju 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 mazākā mērā 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 ($AUC_{(0-48h)}$). Atlikušo cirkulējošo radioaktivitāti nodrošina daudzi mazākā daudzumā konstatējami 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), ko varētu lietot vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) spēj klīniski nozīmīgi inhibēt imatiniba metabolismu.

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 marķieru substrātu inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības bija 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir no 2 μ mol/l līdz 4 μ mol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietotu zāļu CYP2D6 un CYP3A4/5 mediētā metabolisma inhibīcija. Imatinibs neietekmē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā (K_i = 34,7 μ M), inhibē paklitaksela metabolismu. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka kā gaidāmā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

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

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas, $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota zāļu lietošana vienu reizi dienā. Pēc perorālas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums bija lineārs un proporcionāls devas lielumam devu robežās no 25 mg līdz 1 000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba kinētika nemainās, un ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijā zāļu akumulācija ir 1,5 - 2,5 kārtīga.

Farmakokinētika GIST pacientiem

GIST pacientiem zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos ir 1,5 reizes spēcīgāka nekā novēro

CML pacientiem, lietojot tādu pašu devu (400 mg dienā). Ņemot vērā sākotnējo populācijas farmakokinētikas analīzi GIST pacientiem, ir trīs mainīgie lielumi (albumīns, leikocītu skaits un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīnu daudzums izraisīja klīrensa samazināšanos (CL/f), bet palielināts leikocītu skaits samazināja CL/f. Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus par devas pielāgošanu. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju un metabolisma samazināšanos.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz izkļiēdes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Uzskata, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/h, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/h. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekamas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums imatiniba kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika bērniem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī pediatriem pacientiem imatinibs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās ātri. Bērniem lietotās devas 260 mg/m² un 340 mg/m² dienā nodrošināja tādu pašu zāļu iedarbību, kādu pieaugušajiem nodrošina 400 mg un 600 mg lielas imatiniba devas. Salīdzinot AUC₍₀₋₂₄₎ astotajā un pirmajā dienā pēc 340 mg/m² lielas dienas devas lietošanas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas vienu reizi dienā, ir konstatēta 1,7-kārtīga devas akumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto populācijas farmakokinētiskās analīzi pediatriem pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (CML, Ph+ALL, vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinibu), imatiniba klīrenss palielinās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (KVL). Pēc korekcijas atbilstoši KVL ietekmei, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, piemēram, vecumam, ķermeņa masai un ķermeņa masas indeksam, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg reizi dienā) vai 340 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot devu 600 mg reizi dienā) bija līdzīga kā iedarbība pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinibu 400 mg vai 600 mg vienu reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

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

Lai gan farmakokinētiskās analīzes rezultāti liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības cilvēku vidū, 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 vai 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, kopējās olbaltumvielu un albumīnu koncentrācijas samazināšanos. 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, aknu šūnu un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru tubulu 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 urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

39 nedēļas ilgā pētījumā ar pērtiķiem, lietojot zemāko zāļu 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 *in vitro* ir iegūti 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 imatiniba, devu, kas atbilst maksimālajai klīniskajā 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, perorāli lietojot ≥ 30 mg/kg imatiniba, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazināšanos. Ja zāles 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās ievadīja žurku mātītēm, ietekmi uz pārošanos vai grūсно žurku skaitu nenovēroja. Lietojot 60 mg/kg lielu 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. vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas saņēma perorāli 45 mg/kg dienā. Šīs 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 sasniedz prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes dzīvnieku fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, paaugstinājās 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 cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

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

Juvenīlās (10 - 70 dienas pēc dzemdībām) attīstības toksikoloģijas pētījumā ar žurkām netika identificēti jauni mērķa orgāni attiecībā uz jau zināmiem mērķa orgāniem. Juvenīlās toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 - 2 reizes lielākas iedarbības gadījumā nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, kuri saņēma lielāko ieteicamo devu - 340 mg/m². Turklāt juvenīliem dzīvniekiem (apmēram atšķiršanas periodā) novēroja mirstību aptuveni 2 reizes lielākas iedarbības nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, kuri saņēma lielāko ieteicamo devu - 340 mg/m², gadījumā.

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

Prepūcija/klitora dziedzeru papillomu/karcinomu novēroja, lietojot 30 mg/kg un lielāku devu dienā, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pamatojoties uz AUC) 400 mg dienā vai 800 mg dienā, un attiecīgi 0,4 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 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 papillomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsnieru serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas, kas nesatur dziedzerus, papillomas/karcinomas novēroja, lietojot devu 60 mg/kg dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pamatojoties uz AUC) 400 mg dienā vai 800 mg dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pamatojoties uz AUC) 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 zināma.

Ne-neoplastiski 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 izraisa vides risku ūdenstilpņu nogulsnēs dzīvojošiem organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mannīts

Krospovidons

Magnija stearāts

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH/PE/PVH//Al blisteri.

OPA/Al/PVH//Al blisteri.

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas

Iepakojumi pa 60 vai 120 cietajām kapsulām blisteros.

Iepakojumi pa 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 cietajām kapsulām perforētos dozējamu vienību blisteros.

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas

Iepakojumi pa 30 vai 90 cietajām kapsulām blisteros.

Iepakojumi pa 30x1 vai 90x1 cietajām kapsulām perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

II PIELIKUMS

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvātija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kastīte****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes
Imatinibum

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

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

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

Apvalkotā tablete

20x1 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
60x1 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
120x1 apvalkotās tabletes
180x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**Kartona kastīte****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes
Imatinibum

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

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

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

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
90x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1243/025 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/026 30x1 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/027 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/028 90x1 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/029 30 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/030 30x1 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/031 90 apvalkotās tabletes
EU/1/17/1243/032 90x1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas
Imatinibum

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

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

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

Cietā kapsula

20x1 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
60x1 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas
120x1 cietās kapsulas
180x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:

NN:

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas
Imatinibum

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

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

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

Cietā kapsula

30 cietās kapsulas
30x1 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
90x1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Blisteris****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas
Imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imatinib Teva B.V. 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, vaicājiest 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Teva B.V. un kādam nolūkam to lieto

Imatinib Teva B.V. ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Šīs zāles darbojas, kavējot patoloģisko šūnu augšanu tālāk uzskaitīto slimību gadījumā. Šīs slimības ietver dažus vēža veidus.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

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

Pieaugušiem pacientiem Imatinib Teva B.V. ir paredzēts lietošanai vēlīnā slimības fāzē (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. var lietot dažādās slimības fāzēs (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL) 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 Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. 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. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu;
- **ļaudabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām;

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

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva B.V. iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiel ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas

Imatinib Teva B.V. Jums parakstīs tikai ārstš, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Teva B.V. šādos gadījumos:

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

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Teva B.V. un pastāstiet par to ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, informējiel ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas konsultējielies ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Teva B.V. 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 kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas pastāstiet par to ārstam.**

Nekavējielies pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva B.V. Jums strauji palielinās ķermeņa masa. Imatinib Teva B.V. var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri nosvērs.

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva B.V. lieto arī HML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze lietošanai bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva B.V.

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), tai skaitā arī augu izcelsmes zāles (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Teva B.V. iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva B.V. iedarbību, pastiprināt Imatinib

Teva B.V. izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Imatinib Teva B.V. lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Teva B.V. var iedarboties uz dažām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Teva B.V. neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva B.V. grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva B.V., nebarojiet bērnu ar krūti.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Imatinib Teva B.V.

Ārsts Jums ir parakstījis Imatinib Teva B.V., jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Teva B.V. var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Teva B.V. lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā norādījis ārsts, vai Jums liekas, ka to lietošana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Cik daudz Imatinib Teva B.V. lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML**
Parasti sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 6 tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST**
Parasti sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 tabletes **vienu** reizi dienā.

HML un GIST gadījumā ārsts var parakstīt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. 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, kas jālieto kā 6 tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP**
Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL**

Sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā viena tablete **vienu** reizi dienā. Ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto kā 4 tabletes **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju.

- **Ja Jums ārstē DFSP**

Devu ir 800 mg dienā (8 tabletes), kas jālieto kā 4 tabletes no rīta un 4 tabletes vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu Jūsu bērnam ir jādod. Lietotais Imatinib Teva B.V. daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērniem un pusaudžiem kopējā Imatinib Teva B.V. dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg HML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot vienu reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Imatinib Teva B.V.

- **Lietojiet Imatinib Teva B.V. kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā.
- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.**

Ja Jums ir grūtības norīt tabletes, tās var izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas:

- ņemiet apmēram 50 ml katrai 100 mg tabletei;
- maisiet ar karoti, kamēr tabletes ir pilnībā izšķīdušas;
- līdzko tabletes ir izšķīdušas, visu glāzes saturu uzreiz izdzeriet. Glāzē varētu būt palicis niecīgs daudzums izšķīdušās tabletes.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva B.V.

Turpiniet lietot Imatinib Teva B.V. katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Imatinib Teva B.V. vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva B.V.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar 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 ārstam, ja Jums rodas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **vai bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Teva B.V. var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva B.V. var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, tāpēc Jums biežāk var rasties infekcijas.

- Negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojis).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) **vai reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds funkcijas traucējumu pazīmes).
- Klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- Viegls apreibums, reibonis vai ģibonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- Slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- Izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, piepacelti sarkani vai violeti ādas laukumi, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājumu pazīmes).
- Stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes).
- Stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- Stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- Bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- Sāpes acīs vai redzes pasliktināšanās, asiņošana acīs.
- Sāpes gūžās vai apgrūtināta iešana.
- Nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- Pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- Dzirdes traucējumi.
- Muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- Zilumu veidošanās.
- Sāpes vēderā kopā ar sliktu dūšu.
- Muskuļu spazmas kopā ar drudzi, sarkanbrūnu urīnu, sāpēm muskuļos vai muskuļu vājumu (muskuļu bojājuma pazīmes).
- Sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģibonis 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 izmainītiem laboratorisko analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes vai nogurums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.

- Izsitumi.
- Muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib Teva B.V. laikā vai pēc tam, kad esat pārtraucis Imatinib Teva B.V. lietošanu.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reiboņa vai vājuma sajūta.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze.
- Deguna asiņošana.
- Sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- Nieze.
- Neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes ar pietūkumu.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināts vai paaugstināts ādas jutīgums.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinošas sāpes.
- Augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Teva B.V.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva B.V. satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva B.V. apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, krospovidons un magnija stearāts.
- Tabletes apvalks ir veidots no daļēji hidrolizēta polivinilspirta, makrogola, dzeltenā dzelzs oksīda (E172), talka, titāna dioksīda (E171) un sarkanā dzelzs oksīda (E172).

Imatinib Teva B.V. ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas līdz oranži brūnas, apaļas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Katrā pusē dalījuma līnijai ir iespiests "IT" un "1". Tabletes diametrs ir aptuveni 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 60 vai 120 apvalkotajām tabletēm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos pa 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvātija

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 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 pacientam

Imatinib Teva B.V. 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, vaicājiest 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Teva B.V. un kādam nolūkam to lieto

Imatinib Teva B.V. ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Šīs zāles darbojas, kavējot patoloģisko šūnu augšanu tālāk uzskaitīto slimību gadījumā. Šīs slimības ietver dažus vēža veidus.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

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

Pieaugušiem pacientiem Imatinib Teva B.V. ir paredzēts lietošanai vēlīnā slimības fāzē (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. var lietot dažādās slimības fāzēs (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL) 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 Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. 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. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu;
- **ļaudabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām;
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Imatinib Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva B.V. iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiēt ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas

Imatinib Teva B.V. Jums parakstīs tikai ārsts, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Teva B.V. šādos gadījumos:

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

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Teva B.V. un pastāstiet par to ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, informējiet ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Teva B.V. 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 kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas pastāstiet par to ārstam.**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva B.V. Jums strauji palielinās ķermeņa masa. Imatinib Teva B.V. var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri nosvērs.

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva B.V. lieto arī HML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze lietošanai bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva B.V.

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), tai skaitā arī augu izcelsmes zāles (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Teva B.V. iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva B.V. iedarbību, pastiprināt Imatinib Teva B.V. izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Imatinib Teva B.V. lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Teva B.V. var iedarboties uz dažām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Teva B.V. neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva B.V. grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva B.V., nebarojiet bērnu ar krūti.
- Pacienti, kuriem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Imatinib Teva B.V.

Ārsts Jums ir parakstījis Imatinib Teva B.V., jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Teva B.V. var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Teva B.V. lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā norādījis ārsts, vai Jums liekas, ka to lietošana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Cik daudz Imatinib Teva B.V. lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML**
Parasti sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā viena 400 mg tablete un divas 100 mg tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST**
Parasti sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā viena tablete **vienu** reizi dienā.

HML un GIST gadījumā ārsts var parakstīt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. 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, kas jālieto kā viena 400 mg tablete un divas 100 mg tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP**
Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā viena tablete **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL**

Sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā viena 100 mg tablete **vienu** reizi dienā. Ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto kā viena 400 mg tablete **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju.

- **Ja Jums ārstē DFSP**

Deva ir 800 mg dienā (2 tabletes), kas jālieto kā viena tablete no rīta un otra tablete vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu Jūsu bērnam ir jādod. Lietotais Imatinib Teva B.V. daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērniem un pusaudžiem kopējā Imatinib Teva B.V. dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg HML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot vienu reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Imatinib Teva B.V.

- **Lietojiet Imatinib Teva B.V. kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā.
- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.**

Ja Jums ir grūtības norīt tabletes, tās var izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas:

- ņemiet apmēram 200 ml katrai 400 mg tabletei;
- maisiet ar karoti, kamēr tabletes ir pilnībā izšķīdušas;
- līdzko tablete ir izšķīdusi, visu glāzes saturu uzreiz izdzeriet. Glāzē varētu būt palicis niecīgs daudzums izšķīdušās tabletes.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva B.V.

Turpiniet lietot Imatinib Teva B.V. katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Imatinib Teva B.V. vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva B.V.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet 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 ārstam, ja Jums rodas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **vai bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Teva B.V. var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva B.V. var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, tāpēc Jums biežāk var rasties infekcijas.

- Negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojis).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) **vai reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds funkcijas traucējumu pazīmes).
- Klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- Viegls apreibums, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- Slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- Izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, piepacelti sarkani vai violeti ādas laukumi, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājumu pazīmes).
- Stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes).
- Stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- Stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- Bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- Sāpes acīs vai redzes pasliktināšanās, asiņošana acīs.
- Sāpes gūžās vai apgrūtināta iešana.
- Nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- Pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- Dzirdes traucējumi.
- Muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- Zilumu veidošanās.
- Sāpes vēderā kopā ar sliktu dūšu.
- Muskuļu spazmas kopā ar drudzi, sarkanbrūnu urīnu, sāpēm muskuļos vai muskuļu vājumu (muskuļu bojājuma pazīmes).
- Sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes).
- Slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem laboratorisko analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes vai nogurums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.

- Izsitumi.
- Muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib Teva B.V. laikā vai pēc tam, kad esat pārtraucis Imatinib Teva B.V. lietošanu.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reiboņa vai vājuma sajūta.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze.
- Deguna asiņošana.
- Sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- Nieze.
- Neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes ar pietūkumu.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināts vai paaugstināts ādas jutīgums.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinošas sāpes.
- Augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Teva B.V.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva B.V. satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva B.V. apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, krospovidons un magnija stearāts.
- Tabletes apvalks ir veidots no daļēji hidrolizēta polivinilspirta, makrogola, dzeltenā dzelzs oksīda (E172), talka, titāna dioksīda (E171) un sarkanā dzelzs oksīda (E172).

Imatinib Teva B.V. ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas līdz oranži brūnas, iegarenas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Katrā pusē dalījuma līnijai ir iespiests "IT" un "4". Tabletes garums ir aptuveni 20 mm un platums 10 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 30 vai 90 apvalkotajām tabletēm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos pa 20x1, 30x1 vai 90x1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvātija

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 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 pacientam

Imatinib Teva B.V. 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, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Teva B.V. un kādam nolūkam to lieto

Imatinib Teva B.V. ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Šīs zāles darbojas, kavējot patoloģisko šūnu augšanu tālāk uzskaitīto slimību gadījumā. Šīs slimības ietver dažus vēža veidus.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

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

Pieaugušiem pacientiem Imatinib Teva B.V. ir paredzēts lietošanai vēlīnā slimības fāzē (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. var lietot dažādās slimības fāzēs (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL) 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 Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. 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 leukocītiem) nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu;
- **ļaudabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām.

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

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva B.V. iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiel ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas

Imatinib Teva B.V. Jums parakstīs tikai ārstš, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Teva B.V. šādos gadījumos:

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

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Teva B.V. un pastāstiet par to ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, informējiel ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas konsultējielies ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Teva B.V. 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 kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas pastāstiet par to ārstam.**

Nekavējielies pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva B.V. Jums strauji palielinās ķermeņa masa. Imatinib Teva B.V. var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri nosvērs.

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva B.V. lieto arī HML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze lietošanai bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva B.V.

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), tai skaitā arī augu izcelsmes zāles (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Teva B.V. iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva B.V. iedarbību, pastiprināt Imatinib

Teva B.V. izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Imatinib Teva B.V. lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Teva B.V. var iedarboties uz dažām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Teva B.V. neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva B.V. grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva B.V., nebarojiet bērnu ar krūti.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Imatinib Teva B.V.

Ārsts Jums ir parakstījis Imatinib Teva B.V., jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Teva B.V. var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Teva B.V. lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā norādījis ārsts, vai Jums liekas, ka to lietošana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Cik daudz Imatinib Teva B.V. lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML**
Parasti sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 6 kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST**
Parasti sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā.

HML un GIST gadījumā ārsts var parakstīt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. 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, kas jālieto kā 6 kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP**
Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL**

Sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā viena kapsula **vienu** reizi dienā. Ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju.

- **Ja Jums ārstē DFSP**

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva B.V. kapsulu Jūsu bērnam ir jādod. Lietotais Imatinib Teva B.V. daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērniem un pusaudžiem kopējā Imatinib Teva B.V. dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg HML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot vienu reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Imatinib Teva B.V.

- **Lietojiet Imatinib Teva B.V. kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, ja vien Jums nav grūtības tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jums ir grūtības norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un iebērt pulveri glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja esat grūtniece vai Jums varētu būt grūtniecība un Jums jāatver kapsulas, ar kapsulu saturu jāapietas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu-acīm un lai tas netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums tūlīt jānomazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva B.V.

Turpiniet lietot Imatinib Teva B.V. katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Imatinib Teva B.V. vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva B.V.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **vai bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) **vai reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds funkcijas traucējumu pazīmes).
- Klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- Viegls apreibums, reibonis vai ģibonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- Slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- Izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, piepacelti sarkani vai violeti ādas laukumi, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājumu pazīmes).
- Stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes).
- Stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- Stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- Bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- Sāpes acīs vai redzes pasliktināšanās, asiņošana acīs.
- Sāpes gūžās vai apgrūtināta iešana.
- Nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- Pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- Dzirdes traucējumi.
- Muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- Zilumu veidošanās.
- Sāpes vēderā kopā ar sliktu dūšu.
- Muskuļu spazmas kopā ar drudzi, sarkanbrūnu urīnu, sāpēm muskuļos vai muskuļu vājumu (muskuļu bojājuma pazīmes).
- Sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģibonis 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 izmainītiem laboratorisko analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes vai nogurums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.
- Izsitumi.
- Muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib Teva B.V. laikā

- vai pēc tam, kad esat pārtraucis Imatinib Teva B.V. lietošanu.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reiboņa vai vājuma sajūta.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze.
- Deguna asiņošana.
- Sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- Nieze.
- Neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes ar pietūkumu.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināts vai paaugstināts ādas jutīgums.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinošas sāpes.
- Augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Teva B.V.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva B.V. satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva B.V. cietā kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, krospovidons, magnija stearāts un koloidālais bezūdens silīcija dioksīds. Kapsulas apvalks ir veidots no želatīna, titāna dioksīda (E171), dzeltenā dzelzs oksīda (E172) un sarkanā dzelzs oksīda (E172). Apdrukas tinte sastāv no šellakas, melnā dzelzs oksīda (E172) un propilēnglikola.

Imatinib Teva B.V. ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas, oranžas kapsulas ar melnu marķējumu 7629 uz kapsulas korpusa un melnu marķējumu TEVA uz kapsulas vāciņa. Kapsulās ir balts līdz gaiši dzeltens granulēts pulveris. Kapsulas garums ir aptuveni 19 mm, bet platums – 7 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 60 vai 120 kapsulām. Imatinib Teva B.V. 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos pa 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvātija

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 3 820 73 73

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 pacientam

Imatinib Teva B.V. 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, vaicājiest 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 vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Teva B.V. un kādam nolūkam to lieto

Imatinib Teva B.V. ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Šīs zāles darbojas, kavējot patoloģisko šūnu augšanu tālāk uzskaitīto slimību gadījumā. Šīs slimības ietver dažus vēža veidus.

Imatinib Teva B.V. ir indicēts:

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

Pieaugušiem pacientiem Imatinib Teva B.V. ir paredzēts lietošanai vēlīnā slimības fāzē (blastu krīze). Bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. var lietot dažādās slimības fāzēs (hroniska, akcelerācijas fāze un blastu krīze).

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL) 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 Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva B.V. ir arī indicēts pieaugušajiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. 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. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva B.V. nomāc šo šūnu augšanu;
- **ļaudabīgu kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām;

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

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva B.V. iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiel ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas

Imatinib Teva B.V. Jums parakstīs tikai ārstš, kuram ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai, lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Teva B.V. šādos gadījumos:

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

Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Teva B.V. un pastāstiet par to ārstam.**

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošš, informējiel ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas konsultējielies ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Teva B.V. 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 kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Teva B.V. lietošanas pastāstiet par to ārstam.**

Nekavējielies pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva B.V. Jums strauji palielinās ķermeņa masa. Imatinib Teva B.V. var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri nosvērs.

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva B.V. lieto arī HML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze lietošanai bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva B.V.

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), tai skaitā arī augu izcelsmes zāles (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Teva B.V. iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva B.V. iedarbību, pastiprināt Imatinib

Teva B.V. izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Imatinib Teva B.V. lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Teva B.V. var iedarboties uz dažām zālēm.

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Teva B.V. neiesaka lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva B.V. grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva B.V., nebarojiet bērnu ar krūti.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Imatinib Teva B.V.

Ārsts Jums ir parakstījis Imatinib Teva B.V., jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Teva B.V. var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Imatinib Teva B.V. lietošanu, ja vien to nav licis darīt ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles tā, kā norādījis ārsts, vai Jums liekas, ka to lietošana vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Cik daudz Imatinib Teva B.V. lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva B.V. tablešu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML**
Parasti sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā viena 400 mg kapsula un divas 100 mg kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST**
Parasti sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā viena kapsula **vienu** reizi dienā.

HML un GIST gadījumā ārsts var parakstīt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (2 kapsulas), Jums jālieto viena kapsula no rīta un 1 kapsula vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL**
Sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā viena 400 mg kapsula un divas 100 mg kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP**
Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 1 kapsulas **vienu** reizi dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL**
Sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā viena 100 mg kapsula **vienu** reizi dienā. Ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto kā viena 400 mg kapsula **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz terapiju.
- **Ja Jums ārstē DFSP**
Deva ir 800 mg dienā (2 kapsulas), kas jālieto kā viena kapsula no rīta un otra kapsula vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva B.V. kapsulu Jūsu bērnam ir jādod. Lietotais Imatinib Teva B.V. daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērniem un pusaudžiem kopējā Imatinib Teva B.V. dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg HML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot vienu reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Imatinib Teva B.V.

- **Lietojiet Imatinib Teva B.V. kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi Imatinib Teva B.V. lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nesaspiediet kapsulas, ja vien Jums nav grūtības tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jums ir grūtības norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un iebērt pulveri glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja esat grūtniece vai Jums varētu būt grūtniecība un Jums jāatver kapsulas, ar kapsulu saturu jāapietas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu-acīm un lai tas netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums tūlīt jānomazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva B.V.

Turpiniet lietot Imatinib Teva B.V. katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Imatinib Teva B.V. vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva B.V.

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **vai bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Teva B.V. var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva B.V. var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, tāpēc Jums biežāk var rasties infekcijas.

- Negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojis).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) **vai reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds funkcijas traucējumu pazīmes).
- Klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- Viegls apreibums, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- Slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes).
- Izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, piepacelti sarkani vai violeti ādas laukumi, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājumu pazīmes).
- Stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes).
- Stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes).
- Stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- Bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- Sāpes acīs vai redzes pasliktināšanās, asiņošana acīs.
- Sāpes gūžās vai apgrūtināta iešana.
- Nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- Pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- Dzirdes traucējumi.
- Muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- Zilumu veidošanās.
- Sāpes vēderā kopā ar sliktu dūšu.
- Muskuļu spazmas kopā ar drudzi, sarkanbrūnu urīnu, sāpēm muskuļos vai muskuļu vājumu (muskuļu bojājuma pazīmes).
- Sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes).
- Slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem laboratorisko analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

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

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes vai nogurums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.

- Izsitumi.
- Muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib Teva B.V. laikā vai pēc tam, kad esat pārtraucis Imatinib Teva B.V. lietošanu.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reiboņa vai vājuma sajūta.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze.
- Deguna asiņošana.
- Sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- Nieze.
- Neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes ar pietūkumu.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināts vai paaugstināts ādas jutīgums.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinošas sāpes.
- Augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Imatinib Teva B.V.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva B.V. satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva B.V. cietā kapsula satur 400 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, krospovidons, magnija stearāts un koloidālais bezūdens silīcija dioksīds. Kapsulas apvalks ir veidots no želatīna, titāna dioksīda (E171), dzeltenā dzelzs oksīda (E172) un sarkanā dzelzs oksīda (E172). Apdrukas tinte sastāv no šellakas, melnā dzelzs oksīda (E172) un propilēnglikola.

Imatinib Teva B.V. ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas, oranžas kapsulas ar melnu markējumu 7630 uz kapsulas korpusa un melnu markējumu TEVA uz kapsulas vāciņa. Kapsulās ir balts līdz gaiši dzeltens granulēts pulveris. Kapsulas garums ir aptuveni 23 mm, bet platums – 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 30 vai 90 kapsulām. Imatinib Teva B.V. 400 mg cietās kapsulas ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteru iepakojumos pa 30x1 vai 90x1 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

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

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

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

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

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

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

Polija

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvātija

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 3 820 73 73

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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>