

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva 100 mg apvalkotās tabletes

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Teva 100 mg apvalkotās tabletes

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

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Imatinib Teva 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 divās vienādās devās.

Imatinib Teva 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 un platums ir aptuveni 10 mm.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Teva ir indicēts, lai ārstētu:

- pieaugušos un pediatrijas pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (HML) un kuriem kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta kā pirmās izvēles terapija;
- pieaugušos un pediatrijas pacientus ar Ph+ HML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušos un pediatrijas pacientus ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph+ ALL) apvienojumā ar ķīmijterapiju;
- monoterapijā pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL;
- 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 hipereozinofilo sindromu (*hypereosinophilic syndrome - HES*) un/vai hronisku eozinofilu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) ar FIP1L1-PDGFRα pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Imatinib Teva ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu nerezecējamu un/vai metastazējušu ļaundabīgu stromas 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 metastatisku DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem ar HML pamato kopējās hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji Ph+ ALL, MDS/MPD gadījumā, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītāji HES/CEL gadījumā un objektīvas atbildes reakcijas rādītāji pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējuša GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez adjuvanta GIST recidīva. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību, nav, izņemot nesen diagnosticētas hroniskas fāzes HML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Imatinib Teva 100 mg apvalkotās tabletes

Ja nepieciešamas 400 mg vai lielākas devas (skatīt ieteikumus par devām zemāk), ir pieejamas 400 mg apvalkotās tabletes.

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes

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

Devas HML terapijai pieaugušajiem

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ir 400 mg dienā. HML hroniskā fāze tiek definēta kā atbilstība visiem šādiem kritērijiem: blastu īpatsvars asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilie leukocīti perifērajās asinīs <20%, trombocīti >100 x 10⁹/l.

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāze tiek definēta jebkura šāda kritērija klātbūtnē: blastu īpatsvars ≥15%, bet <30% asinīs vai kaulu smadzenēs, blasti kopā ar promielocītiem asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% (ar noteikumu, ka <30% blastu), bazofilie leukocīti perifērajās asinīs ≥20%, trombocīti <100 x 10⁹/l neatkarīgi no terapijas.

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

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

Devas palielināšanu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem slimības hroniskajā fāzē vai no 600 mg līdz maksimāli 800 mg (lieto 400 mg divas reizes dienā) pacientiem akcelerācijas fāzē vai blastu krīzē var apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar

leikozi 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 to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas HML terapijai bērniem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar HML 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 leikozi 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 to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem 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 $600 \text{ mg}/\text{dienā}$ devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar nesen diagnosticētu Ph+ALL. Terapijas ilgums ar imatinibu var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar imatinibu devusi labākus rezultātus.

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

Devas Ph+ ALL terapijai bērniem

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

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva 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 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

Pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ieteicamā imatiniba deva ir 400 mg dienā.

Datu apjoms par efektu, ko sniedz preparāta devas palielinājums no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem, kam slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST slimniekiem imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Laikā, kad tika analizēti iegūtie rezultāti, terapijas vidējais ilgums bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc tam, kad ir panākta reakcija, nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas imatiniba 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 deva pieaugušiem pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (*Institutional Upper Limit of Normal – IULN vai 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 līmenis 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, vai no 800 mg līdz 600 mg dienā, bet bērniem – no 340 mg/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Smagas neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā ieteicams samazināt zāļu devu vai pārtraukt terapiju, kā norādīts 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 (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās)
HML hroniskā fāze, 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 (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 – 300 mg

HML hroniskā fāze pediatrijas pacientiem (deva 340 mg/m ²)	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. Terapiju atsāk ar imatiniba iepriekšējo devu (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu - 260 mg/m²
HML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākuma deva – 600 mg)	^a ANS <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /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 leikozu, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥1 x 10⁹/l un trombocīti ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg devu
HML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatrijas 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 leikozu (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozu, 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 leikozu, 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. Terapiju 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 samazinātu imatiniba devu – 400 mg.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits. ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgās terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācijā

Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam un ar Ph+ALL līdz 1 gada vecumam nav (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 apkopoti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nevar.

Aknu mazspēja

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija

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

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta 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. Zāļu devu var samazināt, ja pacients to nepanes. Ja panesamība ir laba, devu var paaugstināt, ja nav pietiekamas efektivitātes (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 novērotas. Speciāli ieteikumi par devām gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešami.

Lietošanas veids

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

Pacienti, kuri nespēj norīt apvalkotās tabletes, tās var izšķīdināt glāzē ar negāzētu ūdeni vai ābolu sulu. Nepieciešamais tablešu skaits jāieliek pietiekamā dzēriena tilpumā (aptuveni 50 ml 100 mg tabletei vai 200 ml 400 mg tabletei) un jāsamaisa ar karoti. Šī suspensija jāizdzer, tiklīdz tablete(-s) pilnībā izšķīdusi(-šas).

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, CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimozīdu, 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. Tādēļ 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 skaits smagu ar aknām saistītu blakusparādību. Nepieciešams rūpīgi kontrolēt aknu darbību gadījumos, kad imatinibs tiek kombinēts ar ķīmijterapijas shēmām, kas ir saistītas ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesen diagnosticētu HML, kas lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādēļ ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacienta svaru. 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, ārstējot pacientus ar sirdsdarbības 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 bijuši atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi, kas saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, kad tika nozīmēti sistēmiskie steroīdi, asinsriti nodrošinot pasākumi un uz laiku tika pārtraukta imatiniba lietošana. 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 mielosplastisku/mieloproliferatīvu slimību, 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 HML, 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 pārtraukšanu.

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

Pirms ārstēšanas ar Imatinib Teva uzsākšanas 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. BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Imatinib Teva, rūpīgi jānovēro terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fototoksicitāte

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

Trombotiska mikroangiopātija

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

Laboratoriskie izmeklējumi

Imatiniba terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. HML pacientu ārstēšana ar imatinibu ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju. Tomēr šo citopēniju rašanās drīzāk ir saistīta ar ārstējamās slimības stadiju, un tās biežāk novēroja pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos nekā pacientiem ar HML hroniskā fāzē. 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 augstāka 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. Devu var samazināt, ja rodas nepanesība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšana ar imatinibu var būt saistīta ar klīniski nozīmīgām nieru funkciju 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 jāordinē ārstēšana saskaņā ar standarta ārstēšanas vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu.

Novērošanas pētījumā pediatriskā populācijā ar CML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par auguma standartnovirzes vērtības mediānas statistiski būtisku samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divām mazām apakšgrupām neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicams regulāri pārbaudīt bērna augumu (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, proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, tai skaitā ketokonazols, itraconazols, posakonazols, vorikonazols; noteikti makrolīdu grupas līdzekļi, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un telitromicīns), var palēnināt imatiniba metabolismu un paaugstināt tā koncentrāciju. Veseliem pētījuma subjektiem, lietojot imatinibu vienlaicīgi ar vienu ketokonazola devu (CYP3A4 inhibitors), novēroja nozīmīgu tā iedarbības pastiprināšanos (vidējās C_{max} un AUC vērtības palielinājās attiecīgi par 26% un 40%). Vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 grupas enzīmu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var pazemināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piem., 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 lielu rifampicīna devu lietošanas, kam sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas laikā ar imatinibu saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. Vienlaicīga imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas nav vēlāma.

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., statīnus 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 nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru 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 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 un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Teva jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pēc reģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem sievietēm, kuras lietojušas imatinibu. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). 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 cilvēka pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka pienā. Pētījumā vienai pacientei imatiniba un tā metabolīta koncentrācijas mātes pienā un plazmā attiecība bija attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka imatiniba metabolīts vairāk izdalās mātes pienā. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā kopējā zāļu iedarbība būs zema (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Teva.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

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

HML klīniskajos pētījumos 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnā 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, HML gadījumā biežāk novēro kaulu smadzeņu 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 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 transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmijas veidā. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šīm brīdim saņemtie ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām bērniem atbilst šī brīža zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem ar Ph+ ALL. Drošuma datu bāze bērniem ar Ph+ALL ir ļoti ierobežota, tomēr nav identificēti jauni drošuma riski.

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu 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 ar komplikētu klīnisku anamnēzi (izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē) ir iestājusies nāve. Pediatrikajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošību, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos, ir uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu 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 uzrādītas blakusparādības un to biežums.

1.tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Infekcijas un infestācijas	
Retāk	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nazofaringīts, pneimonija ¹ , sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse

Reti	Sēnīšu infekcija
Nav zināmi	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Reti	Audzēja sabrukšanas sindroms
Nav zināmi	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
Bieži	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
Retāk	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofilija, limfadenopātija
Reti	Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Retāk	Hipokalēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalciēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalciēmija, hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Retāk	Depresija, pavājināta dzimumtieksme, trauksme
Reti	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes ²
Bieži	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
Retāk	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
Reti	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
Nav zināmi	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
Bieži	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
Retāk	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska
Reti	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
Nav zināmi	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
Reti	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
Nav zināmi	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
Bieži	Pietvīkums, asiņošana
Retāk	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
Nav zināmi	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
Retāk	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
Reti	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
Nav zināmi	Akūta elpošanas mazspēja ^{11*} , intersticiāla plaušu slimība*

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
Bieži	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
Retāk	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
Reti	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
Nav zināmi	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Retāk	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
Reti	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
Bieži	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensitivitātes reakcija
Retāk	Pustulozi izsitumi, sasitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi, panikulīts ¹²
Reti	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), pemfiguss*
Nav zināmi	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, lichen planus*, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS)*, pseidoporfirija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, tai skaitā mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
Bieži	Locītavu pietūkums
Retāk	Locītavu un muskuļu stīvums, osteonekroze*
Reti	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
Nav zināmi	Augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
Nav zināmi	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
Reti	Hemorāģisks dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Šķidruma aizture un tūska, nogurums
Bieži	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, trīce, drebuļi
Retāk	Sāpes krūtīs, savārgums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas palielināšanās
Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās

Retāk	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
Reti	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- * Par šiem reakciju veidiem ziņots galvenokārt imatiniba pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tie 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 populācijā, vienmēr nav iespējams ticami novērtēt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatiniba iedarbību.
- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu HML un pacientiem ar GIST.
 - 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
 - 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tai skaitā sastrēguma sirds mazspēju novēroja biežāk pacientiem ar transformētu HML nekā pacientiem ar hronisku HML.
 - 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu HML (HML-AP un HML-BC).
 - 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu HML (HML-AP un HML-BC) nekā pacientiem ar hronisku HML.
 - 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 HML nekā pacientiem ar GIST.
 - 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.
 - 12 Tajā skaitā mezglainā eritēma.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta vīrusa 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).

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijas

Hematoloģija

HML 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 (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) novēro 4 un 6 reizes biežāk nekā pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta HML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta HML 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 no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var ārstēt, vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju pilnībā pārtraukt. Pediatrijas pacientiem ar HML visbiežāk novērotās toksicitātes 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 neatīstījās nevienam pacientam. Leikocītu un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

HML 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% HML 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).

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 jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā šajos gadījumos ziņotais iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk.

Pieaugušo populācija

No 1200 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 dienu laikā): 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, samazinājās neitrofilo leikocītu skaits, paaugstinājās 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: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs olbaltumvielas - tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (SCF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas medietos 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 HML un akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) pacientiem.

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

Imatinibs inhibē arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora atvasinātajās trombocītu (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, stumbra šūnu faktorā (*Stem Cell Factor* - SCF) un cKit šūnās. Viela inhibē arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF un SCF. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patogēnēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija saplūšanas ar dažādiem partnerolbaltumiem 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 citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītājiem un dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Kontrolētu pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pagarināšanos, nav, izņemot nesen diagnosticētas HML hroniskā fāzē.

Trīs plaši, starptautiski, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi ir veikti, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) HML progresēšanas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozēm vai HML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN). Viens, plašs, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts III fāzes pētījums ir veikts, iesaistot pacientus ar nesen diagnosticētu Ph⁺ HML. Turklāt, divos I fāzes un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% - 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% - 12% pacientu vecums bija ≥70 gadi.

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē

Šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem pacientiem salīdzināja terapiju ar imatiniba monoterapiju un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju (nebija hematoloģiskas atbildes reakcijas (*Complete haematological response* - CHR) pēc 6 mēnešu ilgas terapijas, palielinājās leukocītu (*White Blood Cells* – WBC) skaits, 24 mēnešu laikā nebija nozīmīgas citogēnētiskas atbildes reakcijas – MCyR), atbildes reakcija uz terapiju tika zaudēta (CHR vai MCyR zudums) vai bija smaga terapijas nepanesamība, tika atļauts pāriet uz alternatīvas terapijas grupu. Imatiniba grupā pacientus ārstēja ar 400 mg dienā. IFN grupā pacientus ārstēja ar mērķa devu – 5 MSV/m² dienā subkutāni kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, 553 katrā ārstēšanas grupā. Sākotnējo stāvokli raksturojošie rādītāji abās terapijas grupās bija labi līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 51 gads (diapazons 18–70 gadi), no tiem 21,9% pacientu ≥ 60 gadiem. 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas pirmās izvēles terapijas ilguma mediāna bija 82 un 8 mēneši attiecīgi imatiniba un IFN grupās. Otrās izvēles terapijas ar imatinibu ilguma mediāna bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma imatinibu pirmās izvēles terapijā, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs ir dzīvildze bez slimības progresēšanas. Slimības progresēšana tika definēta kā viena no šādām parādībām: progresēšana līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nesasniedz CHR, Leikocītu skaita palielināšanās, neraugoties uz atbilstošu ārstēšanu. Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības novērtēšana), laiks līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Atbildes reakcijas dati ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Atbildes reakcija nesen diagnosticētas HML pētījumā (84 mēnešu dati)

(Labākās atbildes reakcijas rādītāji)	Imatinib n = 553	IFN+Ara-C n = 553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR rādītājs n (%) [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%; 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%; 60,8%]
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga atbildes reakcija n (%) [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%; 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%; 27,1%]
Pilnīga CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļēja CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305 = 50,2%	8/83 = 9,6%
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem (%)	73/104 = 70,2%	3/12 = 25%
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 84 mēnešiem (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%
* p<0,001, Fišera tests		
** molekulārās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem		
Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥ 4 nedēļām):		
Leikocīti $<10 \times 10^9/l$, trombocīti $<450 \times 10^9/l$, mielocīti + metamielocīti asinīs – $<5\%$, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilie leikocīti $<20\%$, nav ekstramedulāras patoloģijas.		
Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāze), daļēja (1% - 35%), neliela (36% - 65%) vai minimāla (66% - 95%). Nozīmīga atbildes reakcija (0% - 35%) apvieno daļējas un pilnīgas atbildes reakcijas.		
Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: perifērajās asinīs Bcr-Abl kopiju daudzums samazinājies ≥ 3 logaritmiem (nosakot ar reāla laika kvantitatīvo reversās transkriptāzes PCR testu), salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli.		

Pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītāji, nozīmīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji pēc pirmās izvēles terapijas tika aprēķināti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildes reakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas datumā. Izmantojot šo metodi aprēķinātie kumulatīvie atbildes reakcijas rādītāji pēc pirmās izvēles terapijas ar imatinibu uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem šādi: attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

7 gadu ilgā novērošanas periodā imatiniba grupā bija 93 (16,8%) progresēšanas gadījumi: 37 (6,7%) bija progresēšana līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, 31 (5,6%) McyR zudums, 15 (2,7%) CHR zudums vai leikocītu skaita palielināšanās un 10 (1,8%) bija ar HML nesaistīta nāve. Pretēji tam IFN+Ara-C grupā bija 165 (29,8%) progresēšanas gadījumi, no kuriem 130 radās pirmās izvēles terapijas laikā ar IFN+Ara-C.

Aprēķinātais pacientu bez progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks imatiniba grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5%, salīdzinot ar 85,1%, $p < 0,001$). Ikgadējais progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs samazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātais dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs pēc 84 mēnešiem bija 81,2% imatiniba grupā un 60,6% kontroles grupā ($p < 0,001$). Ikgadējais progresēšanas rādītājs jebkurā imatiniba grupā laika gaitā arī samazinājās.

Imatiniba un IFN+Ara-C grupās kopumā nomira attiecīgi 71 (12,8%) un 85 (15,4%) pacienti. Pēc 84 mēnešiem aprēķinātā kopējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90), salīdzinot ar 83,3% (80, 87) randomizētās imatiniba un IFN+Ara-C grupās ($p = 0,073$, *log-rank* tests). Šo laika līdz gadījumam mērķa kritēriju stipri ietekmē lielais terapijas maiņas rādītājs no IFN+Ara-C uz imatinibu. Imatiniba terapijas ietekme uz dzīvildzi nesen diagnosticētas HML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņotajā imatiniba datu analīzē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n = 325$) identiskā terapijas shēmā. Šajā retrospektīvajā analīzē tika pierādīts imatiniba pārkums pār IFN+Ara-C attiecībā uz kopējo dzīvildzi ($p < 0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) imatiniba pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas pakāpe skaidri ietekmēja ilgtermiņa iznākumus pacientiem imatiniba grupā. Turpretim aprēķinātajiem 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem nebija progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei pēc 84 mēnešiem, tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem nebija progresēšanas līdz smagākai HML pēc 84 mēnešiem ($p < 0,001$ kopumā, $p = 0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkriptu samazināšanos vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā varbūtība saglabāt neprogresēšanu līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti pamatojoties uz 18 mēnešu atskaites punkta analīzi.

Šajā pētījumā bija atļauta devas palielināšana no 400 mg dienā līdz 600 mg dienā, pēc tam no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā. Pēc 42 mēnešus ilgas novērošanas 11 pacientiem konstatēja apstiprinātu citoģenētiskās atbildes reakcijas zudumu (4 nedēļu laikā). No šiem 11 pacientiem, 4 pacientiem devu palielināja līdz 800 mg dienā, 2 no tiem atguva citoģenētisko atbildes reakciju (1 daļēji un 1 pilnībā, pēdējam tika sasniegta arī molekulārā atbildes reakcija), bet no 7 pacientiem, kuriem nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu nevēlamo blakusparādību procentuālais īpatsvars bija lielāks 40 pacientiem, kuriem devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n = 551$). Biežākās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu

532 pieaugušos pacientus ārstēja ar sākotnējo devu 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacientu iepriekš saņemtās INF terapijas $\geq 25 \times 10^6$ SV devā nedēļā ilguma mediāna bija 14 mēneši, un visiem bija slimība vēlīnā hroniskā fāzē ar laika kopš diagnozes mediānu 32 mēneši. Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph+ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu sasniedza nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju, kas bija pilnīga 53% (apstiprināts 43%) pacientu (3. tabula). Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimība akcelerācijas fāzē

Pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie pacienti ar slimību akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem zāļu sākotnējā 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., blastu izzušana no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnas perifērās asinsainas atjaunošanās, kā tas ir pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā), vai HML atgriešanos hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģiska atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (3. tabula). Svarīgi, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% (apstiprināts 16%) pacientu. Pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes mediāna bija attiecīgi 22,9 un 42,5 mēneši.

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 atlikušajiem 223 pacientiem zāļu sākotnējā deva bija 600 mg.

Primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu, vai HML atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. 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.

Limfoīdo blastu krīze

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

3. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem HML pētījumu laikā

	Pētījums 0110 37 mēnešu dati Hroniskā fāze, Neveiksmīga terapija ar IFN ($n = 532$)	Pētījums 0109 40,5 mēnešu dati Akcelerācijas fāze ($n = 235$)	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloīdo blastu krīze ($n = 260$)
	% pacientu (95% TI)		
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR)	95%	42%	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia - NEL</i>)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase - RTC</i>)	Nav piemērojams	17%	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Pilnīga (Apstiprināta ³) [95% TI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Dalēja	12%	7%	8%

¹ Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥ 4 nedēļām):

CHR: pētījumā 0110 [leikocīti $<10 \times 10^9/l$, trombocīti $<450 \times 10^9/l$, mielocīti + metamielocīti asinīs $<5\%$, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofīlie leikocīti $<20\%$ un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 un 0109 [ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blasti $<5\%$ un nav ekstramedulāras patoloģijas]

NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$ (tikai pētījumos 0102 un 0109)

RTC: $<15\%$ BM un PB, $<30\%$ blastu + promielocītu BM un PB, $<20\%$ bazofilo leikocītu PB, nav ekstramedulāras patoloģijas (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos 0102 un 0109)

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%).

³Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot otro kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma

Pediātriskā populācija

Kopumā 26 pediātriskie pacienti jaunāki par 18 gadiem ar HML hroniskā fāzē ($n = 11$) vai ar blastu krīzi, vai akūtu Ph⁺ leikozi ($n = 15$) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu 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 HML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju – 77%.

Kopumā 51 pediātrijas pacients ar nesen diagnosticētu un neārstētu HML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma imatinibu 340 mg/m² dienā, ja netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapija pediātrijas pacientiem ar nesen diagnosticētu HML izraisīja strauju atbildes reakciju, sasniedzot CHR 78% 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Augstais pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs bija vienlaicīgi ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR) 65%, kas ir salīdzināma ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju (PCyR) novēroja vēl 16% gadījumu, kur MCyR rādītājs bija 81%. Vairums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR), 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 pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Filadelfijas hromosomas (bcr-abl translokācija) pozitīvu hronisku mieloleikozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Ph⁺ ALL klīniskie pētījumi

Nesen diagnosticēta Ph⁺ ALL

Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 nesen diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to monoterapijā, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3%, salīdzinot ar 50%; $p=0,0001$). Lietojot glābjošo terapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas vai bija vāja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju, 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 4. 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 nesen diagnosticētas Ph+ ALL pacientu grupā četros nekontrolētos klīniskos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) atbilst iepriekš aprakstītajiem rezultātiem. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt 4. tabulu) nodrošināja pilnīgas hematoloģisku atbildes reakcijas rādītāju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgas citoģenētisku 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).

4. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

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), atkārtojot 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	

Pediatriskā populācija

I2301 pētījumā kopumā 93 bērni, pusaudži un jauni pieaugušie pacienti (no 1 līdz 22 gadu vecumam) 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 ievadīts 1.-5. kohortās, no kohortas uz kohortu pagarinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanu; 1. kohortā saņēma zemākās intensitātes terapiju, bet 5. kohortā – augstākās intensitātes terapiju ar imatinibu (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu). Ilgstoša 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%, salīdzinot ar 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacienti saņēma asinsrades cilmes šūnu transplantāciju.

5. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas I2301 pētījumā

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, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 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 intratekāli: 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 intratekāli: 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 intratekāli: 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 intratekāli: 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 intratekāli: 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 intratekāli: 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	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā)

(8 nedēļu cikli) 5. cikls	12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnosticē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnosticē ir CNS3 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 (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot 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, 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 iekļāva 128 pacientus (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Šī pētījuma drošuma dati atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL

Lietojot imatinibu monoterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9% pilnīgu), 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 mēnesim, un kopējās dzīvildzes mediāna 401 novērtējamam pacientam svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē, iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma, iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatinibu lietošanu šajā indikācijā ir ļoti ierobežota un pamatojas uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Kontrolētu klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos, nav. Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, 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 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (PHR). Oriģinālās datu analīzes laikā trim no četriem pacientiem ar diagnosticētu PDGFR gēnu pārkārtošanos novēroja hematoloģisku 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. Šajā reģistrā iekļauto 23 pacientu saņemtais imatiniba dienas devas mediāna bija 264 mg (diapazons: no 100 līdz 400 mg) ar lietošanas ilguma mediāna bija 7,2 gadi (diapazons: no 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.

Aprēķinot atbildes reakcijas rādītāju pacientiem ar vismaz vienu derīgu izvērtējumu, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publicētos gadījumu ziņojumos. 21 pacients saņēma imatinibu 400 mg dienas devā, 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. Hematoloģiskās atbildes reakcijas saglabājās vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un citoģenētiskās atbildes reakcijas – 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

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, 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 -1000 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 to 1+ līdz 44+ mēnešiem, izslēdzot no analīzes ziņojuma 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 traucējumu uzlabošanos. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmās, 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 izmantotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku, pilnīgu citoģenētisku un/vai pilnīgu molekulāru atbildes reakciju.

Nerezecējama un/vai metastazējoša GIST klīniskie pētījumi

Ar pacientiem ar nerezecējamu vai metastazējušu ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (GIST) ir veikts viens starptautisks II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti 147 pacienti, kas randomizēti līdz pat 36 mēnešus ilgi saņēma 400 vai 600 mg preparāta (perorāli, reizi dienā). Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem un patoloģija tika diagnosticēta kā Kit pozitīva GIST, kas nav rezecējama un/vai ir metastazējusi. Imunohistoķīmiskās analīzes tika veiktas pēc parastās metodes, 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 objektīvā atbildes reakcijas pakāpe. Bija nepieciešams, lai vismaz vienā patoloģijas vietā audzējs būtu izmērāms. Atbildes reakciju vērtē pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas (pētniecības) Grupas (*Southwestern Oncology Group* - SWOG) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti tabulā Nr. 6.

Tabula Nr. 6. Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā Nr. STIB2222

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

Abās devu grupās reakcijas pakāpes atšķirības nav novērotas. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpanalīzes laikā, sasniedza daļēju atbildreakciju, veicot ilgāku ārstēšanu (mediānais novērošanas ilgums 31 mēnesis). Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai bija 13 nedēļas (95% TI 12-23). Mediānais laiks līdz terapijas neefektivitātei pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Mediānā kopējā dzīvildze 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, kam bija vērojama progresēšana, 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 īpašības.

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 gada. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju atbilstoši imunoķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, un pilnīgu primārā GIST rezekciju 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumam. 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 diagnosticēšanas vai nāves brīdim.

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 imatiniba grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu gadījumu risks tika samazināts aptuveni par 89%, salīdzinot ar placebo grupu (riskā attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas attiecīgi izvērtēja, pamatojoties uz sekojošiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmēriem, mitotisko indeksu, audzēja lokalizāciju. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) grupas

pacientiem. Apakšgrupu analīžu, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (*United States National Institutes of Health* - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiskās izpētes institūta (*Armed Forces Institute of Pathology* - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti tabulā Nr. 7. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Netika konstatēta kopējās dzīvildzes uzlabošanās.

Tabula Nr. 7 Kopsavilkums par pētījuma Z9001 RFS analīžu rezultātiem pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits / Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95%TI)*	RFS indeksi (%)	
					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 mediānais vecums bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Mediānais novērošanas ilgums bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim.

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

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], $p < 0,0001$) (tabula Nr. 8, 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], $p = 0,0187$) (tabula Nr. 8, 2. attēls).

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

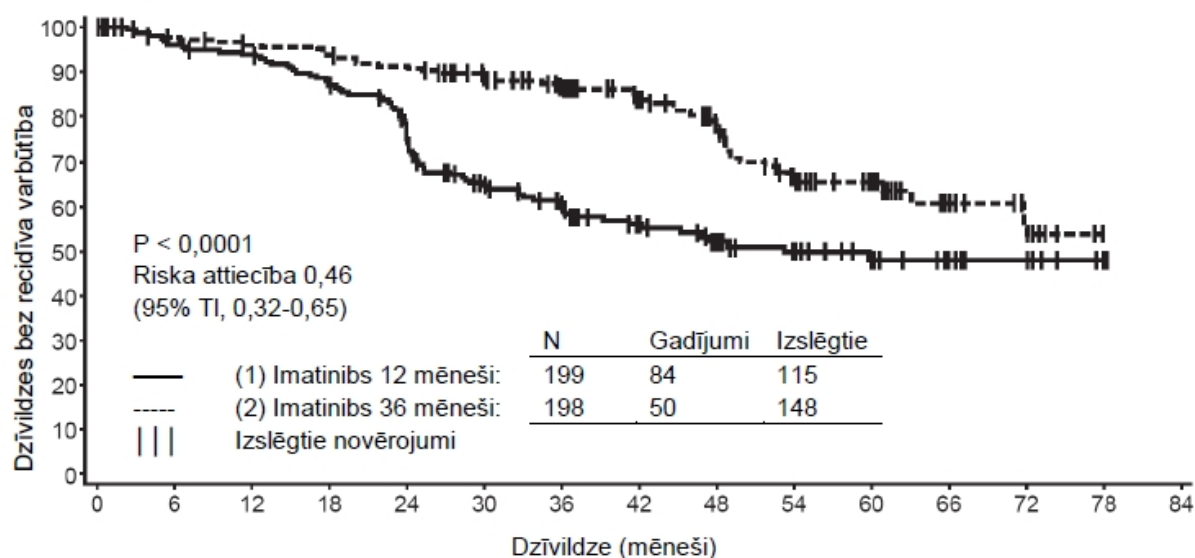
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

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.

Tabula Nr. 8 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar imatinibu (pētījums SSGXVIII/AIO)

	12 mēnešu ārstēšanas grupa	36 mēnešu ārstēšanas grupa
RFS	%(TI)	%(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)

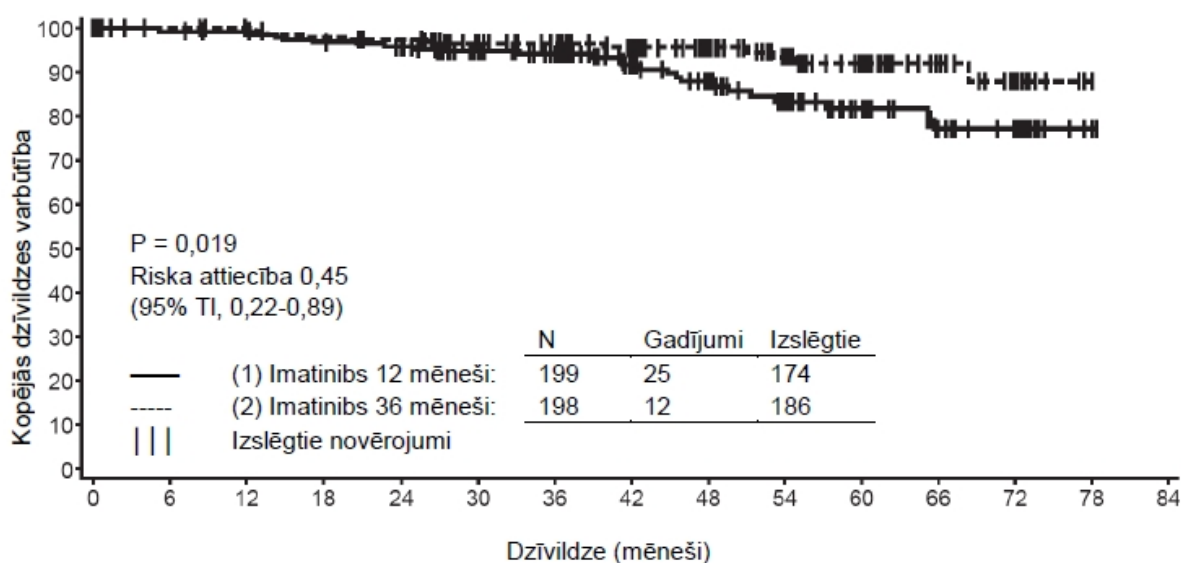
1. attēls. *Kaplan-Meier* novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)



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. *Kaplan-Meier* 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. 7 publikācijās ziņots par septiņpadsmit (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

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, iesaistot 12 pacientus ar DFSP, 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, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, 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. Pieci (5) pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti – pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti – daļēju atbildes reakciju. 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. Trijās publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un lietotā imatiniba deva 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 devas iekšķīgas 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 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējās gastrointestinālas operācijas ietekme uz zāļu absorbciju nav pētīta.

Sadalījums

Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijas 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 priekšzāļu aktivitātei. Šī metabolīta plazmas AUC ir tikai 16% no imatiniba AUC. N-demetilētā metabolīta saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir līdzīga kā priekšzālēm.

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (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 attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μ mol/l - 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 iekšķīgas ar ^{14}C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā ir 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, zālēm ir piemērota lietošana vienu reizi dienā. Pēc devas iekšķīgas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC palielināšanās bija lineāra un proporcionāla 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 zāles akumulācija ir 1,5 – 2,5-kārtīga.

Farmakokinētika GIST slimniekiem

GIST slimniekiem preparāta iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos, lietojot vienādu preparāta devu (400 mg dienā), ir 1,5 reizes spēcīgāka kā tā, ko novēro CML slimniekiem. Ievērojot iepriekšēju pacientu grupu farmakokinētikas analīzi GIST slimniekiem, ir trīs mainīgu faktoru lielumi (albumīna, WBC un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīna vai palielināts WBC daudzums samazina (imatiniba) (CL/f). Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus, kā būtu jākorrigē preparāta devas lielums. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju, kā rezultātā tiek vājināti vielas vielmaiņas procesi.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem HML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas 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/st, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekamas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums imatiniba kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika pediatriiskā populācijā

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī pediatriiskajiem 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 pediatrijas pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (HML, 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 devu 400 mg vienu reizi dienā) vai 340 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot devu 600 mg vienu 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 drošības 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 vieglu vai vidēji smagu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējo 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 fokāla mineralizācija, kā arī nieru tubulu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins urīnvielas slāpekļa un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Žurkām 13 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot ≥ 6 mg/kg lielas zāļu devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāziju bez pārmaiņām serumā vai urīnā rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

39 nedēļas ilgā pētījumā ar pērtiķiem, lietojot zemāko devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešā daļa no maksimālās cilvēkam paredzētās devas (800 mg), kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, 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*), *in vivo* 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 kāmju 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), kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, samazinājās sēklinieku un to piedēkļu masa, kā arī kustīgo spermatozoīdu īpatsvars. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, šādas parādības nenovēroja. Arī suņiem, lietojot iekšķīgi ≥ 30 mg/kg imatiniba, novēroja vieglu vai vidēju spermatogēnēzes samazināšanos. Ja zāles 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās deva 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 ≤ 20 mg/kg devu.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām novēroja sarkanus izdalījumus no maksts grūsnības 14. vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas iekšķīgi saņēma 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 sasniedza prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes pēcnācējiem fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, paaugstinājās (augļa) 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 ceturtajai daļai no maksimālās cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

Imatinibs bija teratogēns žurkām, ievadot to organogēnēzes periodā ≥ 100 mg/kg devā, kas aptuveni atbilst maksimālajai cilvēkam paredzētajai devai 800 mg/dienā, aprēķinātai 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 dienu pēc atnešanās) attīstības toksikoloģijas pētījumā ar žurkām netika identificēti jauni mērķa orgāni attiecībā uz jau zināmajiem pieaugušu žurku mērķa orgāniem. Juvenīlās toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3–2 reizes lielākās iedarbības gadījumā nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota juvenīlajiem dzīvniekiem (aptuveni atšķiršanas laikā), aptuveni 2 reizes pārsniedza vidējo rādītāju pediatrikajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m².

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 iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedzera papilomas, kas bija nāves cēlonis vai nonāvēšanas iemesls. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa bez dziedzeriem.

Prepūcija/klitora dziedzera papilomu/karcinomu novēroja, lietojot devu 30 mg/kg dienā vai lielāku, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc 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 papilomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsnieru serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas bez dziedzeriem papilomas/karcinomas novēroja, lietojot devu 60 mg/kg/dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc 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 skaidra.

Neneoplastiski 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 dūņu organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kalcija hidroģēnfosfāts

Krospovidons

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts,
makrogols,

dzeltenais dzelzs oksīds (E 172),

talks,

titāna dioksīds (E 171),

sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

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 100 mg apvalkotās tabletes

Blisteri iepakojumos ar 60 vai 120 apvalkotajām tabletēm.

Perforēti vienas devas blisteri iepakojumos ar 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 apvalkotajām tabletēm.

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes

Blisteri iepakojumos ar 30 vai 90 apvalkotajām tabletēm.

Perforēti vienas devas blisteri iepakojumos ar 30x1 vai 90x1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/808/001-020

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 08. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas

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

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Imatinib Teva 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 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 ir indicēts, lai ārstētu:

- pieaugušos un pediatrijas pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph+) hroniska mieloleikoze (HML) un kuriem kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta kā pirmās izvēles terapija;
- pieaugušos un pediatrijas pacientus ar Ph+ HML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, vai blastu krīzes laikā;
- pieaugušos un pediatrijas pacientus ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph+ ALL) apvienojumā ar ķīmijterapiju;
- monoterapijā pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ ALL;
- 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 hipereozinofilo sindromu (*hypereosinophilic syndrome - HES*) un/vai hronisku eozinofilo leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) ar FIP1L1-PDGFRα pārkārtošanos.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Imatinib Teva ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu nerezecējamu un/vai metastazējušu ļaundabīgu stromas 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 metastatisku DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem ar HML pamato kopējās hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji Ph+ ALL, MDS/MPD gadījumā, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītāji HES/CEL gadījumā un objektīvas atbildes reakcijas rādītāji pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējuša GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez adjuvanta GIST recidīva. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos, ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību, nav, izņemot nesen diagnosticētas hroniskas fāzes HML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas

Ja nepieciešamas 400 mg vai lielākas devas (skatīt ieteikumus par devām zemāk), ir pieejamas 400 mg cietās kapsulas.

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas

Ja nepieciešamas citas nevis 400 mg vai 800 mg devas (skatīt ieteikumus par devām zemāk), ir pieejamas 100 mg cietās kapsulas.

Devas HML terapijai pieaugušajiem

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ir 400 mg dienā. HML hroniskā fāze tiek definēta kā atbilstība visiem šādiem kritērijiem: blastu īpatsvars asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilie leukocīti perifērajās asinīs <20%, trombocīti >100 x 10⁹/l.

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāze tiek definēta jebkura šāda kritērija klātbūtnē: blastu īpatsvars ≥15%, bet <30% asinīs vai kaulu smadzenēs, blasti kopā ar promielocītiem asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% (ar noteikumu, ka <30% blastu), bazofilie leukocīti perifērajās asinīs ≥20%, trombocīti <100 x 10⁹/l neatkarīgi no terapijas.

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

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

Devas palielināšanu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem slimības hroniskajā fāzē vai no 600 mg līdz maksimāli 800 mg (lieto 400 mg divas reizes dienā) pacientiem akcelerācijas fāzē vai blastu krīzē 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; citogēnētisku atbildes reakciju neizdodas panākt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš

panāktās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas HML terapijai bērniem

Devas bērniem jānosaka, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar HML 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 to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā Imatinib Teva deva pieaugušiem pacientiem 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 $600 \text{ mg}/\text{dienā}$ devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar nesen 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 $600 \text{ mg}/\text{dienā}$ devu ir droša, efektīva un to var pielietot līdz slimības progresēšanai.

Devas Ph+ ALL terapijai bērniem

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

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib Teva 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 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

Pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ieteicamā imatiniba deva ir 400 mg dienā.

Datu apjoms par efektu, ko sniedz preparāta devas palielinājums no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem, kam slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST slimniekiem imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Laikā, kad tika analizēti iegūtie rezultāti, terapijas vidējais ilgums bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc tam, kad ir panākta reakcija, nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas imatiniba 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 deva pieaugušiem pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu iestādē (*Institutional Upper Limit of Normal – IULN vai 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 līmenis 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, bet bērniem – no 340 mg/m² līdz 260 mg/m² dienā.

Hematoloģiska rakstura 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 $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās)
HML hroniskā fāze, MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$, atkārtoti 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 300 mg
HML hroniskā fāze pediatrijas pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANS $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/l$	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar imatiniba iepriekšējo devu (t.i., kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).

		3. Gadījumā, ja atkārtojas $ANS < 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu 260 mg/m^2
HML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākuma deva – 600 mg)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 10 \times 10^9/l$	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 400 mg. 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz $ANS \geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg devu
HML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatrijas 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. Terapiju atsākt ar imatinibu 600 mg devā. 3. Gadījumā, ja atkārtojas $ANS < 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 400 mg.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas		

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam un ar Ph+ALL līdz 1 gada vecumam nav (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 apkopoti 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 normāla vai <NAR, ja kopējais bilirubīns ir >NAR)
Vidēji smagi	Kopējais bilirubīns: >1,5–3,0 NAR ASAT: jebkāda
Smagi	Kopējais bilirubīns: >3–10 NAR ASAT: jebkāda

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta 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. Zāļu devu var samazināt, ja pacients to nepanes. Ja panesamība ir laba, devu var paaugstināt, ja nav pietiekamas efektivitātes (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 novērotas. Speciāli ieteikumi par devām gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešami.

Lietošanas veids

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

Pacienti, kuri nespēj norīt kapsulas, tās var izšķīdināt glāzē ar negāzētu ūdeni vai ābolu sulu. Tā kā pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka preparāts toksiski ietekmē fertilitāti, un potenciālais risks cilvēka auglim nav zināms, fertīlas sievietes, kas atver šī preparāta kapsulas, ir jābrīdina, ka ar kapsulu saturu jāapietas piesardzīgi un ir jāizvairās no tā saskares ar ādu un acīm, kā arī jāizvairās to ieelpot (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pēc kapsulu atvēršanas tūlīt jāmazgā rokas.

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, CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoīdu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, borteomibu, 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. Tādēļ 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 skaits smagu ar aknām saistītu blakusparādību. Nepieciešams rūpīgi kontrolēt aknu darbību gadījumos, kad imatinibs tiek kombinēts ar ķīmijterapijas shēmām, kas ir saistītas ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidruma aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesen diagnosticētu HML, kas lieto imatinibu, ir ziņots par smagu šķidruma aizturi (izsvīdums pleirā, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādēļ ir ļoti ieteicams regulāri kontrolēt pacienta svaru. 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, ārstējot pacientus ar sirdsdarbības 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 bijuši atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi, kas saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, kad tika nozīmēti sistēmiskie steroīdi, asinsriti nodrošināši pasākumi un uz laiku tika pārtraukta imatiniba lietošana. 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 mielo-displastisku/mieloproliferatīvu slimību, 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 HML, 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 pārtraukšanu.

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

Pirms ārstēšanas ar Imatinib Teva uzsākšanas 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. BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Imatinib Teva, rūpīgi jānovēro terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fototoksicitāte

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

Trombotiska mikroangiopātija

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

Laboratoriskie izmeklējumi

Imatiniba terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. HML pacientu ārstēšana ar imatinibu ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju. Tomēr šo citopēniju rašanās drīzāk ir saistīta ar ārstējamās slimības stadiju, un tās biežāk novēroja pacientiem ar HML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos nekā pacientiem ar HML hroniskā fāzē. 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 augstāka 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. Devu var samazināt, ja rodas nepanesība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšana ar imatinibu var būt saistīta ar klīniski nozīmīgām nieru funkciju 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 jāordinē ārstēšana saskaņā ar standarta ārstēšanas vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu. Novērošanas pētījumā pediātriskā populācijā ar CML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par auguma standartnovirzes vērtības mediānas statistiski būtisku samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divām mazām apakšgrupām neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicams regulāri pārbaudīt bērna augumu (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, proteāzes inhibitori, piemēram, 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 pētījuma subjektiem, lietojot imatinibu vienlaicīgi ar vienu ketokonazola devu (CYP3A4 inhibitors), novēroja nozīmīgu tā iedarbības pastiprināšanos (vidējās C_{max} un AUC vērtības palielinājās attiecīgi par 26% un 40%). Vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 grupas enzīmu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var pazemināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piem., 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 lielu rifampicīna devu lietošanas, kam sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas laikā ar imatinibu saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. Vienlaicīga imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas nav vēlama.

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, 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 antikoagulantī, 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 nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru 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.

Pacienti, kuriem veikta tiroīdektomija 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 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 un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Teva jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pēc reģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem sievietēm, kuras lietojušas imatinibu. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). 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 cilvēka pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka pienā. Pētījumā vienai pacientei imatiniba un tā metabolīta koncentrācijas mātes pienā un plazmā attiecība bija attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka imatiniba metabolīts vairāk izdalās mātes pienā. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā kopējā zāļu iedarbība būs zema (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Imatinib Teva.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Pacienti 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.

HML 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, HML gadījumā biežāk novēro kaulu smadzeņu 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 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 transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmijas veidā. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šim brīdim saņemtie ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām bērniem atbilst šī brīža zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem ar Ph+ ALL. Drošuma datu bāze bērniem ar Ph+ALL ir ļoti ierobežota, tomēr nav identificēti jauni drošuma riski.

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu 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 ar 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 drošību, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos, ir uzskaitītas zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas, izmantojot šādu 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 uzrādītas blakusparādības un to biežums.

1.tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Infekcijas un infestācijas	
Retāk	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nazofaringīts, pneimonija ¹ , sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepsis
Reti	Sēnīšu infekcija
Nav zināmi	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Reti	Audzēja sabrukšanas sindroms
Nav zināmi	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	

Nav zināmi	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
Bieži	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
Retāk	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofilija, limfadenopātija
Reti	Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Anoreksija
Retāk	Hipokalēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
Reti	Hiperkalēmija, hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Retāk	Depresija, pavājināta dzimumtieksme, trauksme
Reti	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes ²
Bieži	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
Retāk	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
Reti	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
Nav zināmi	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
Bieži	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
Retāk	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska
Reti	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
Nav zināmi	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
Reti	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
Nav zināmi	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
Bieži	Pietvīkums, asiņošana
Retāk	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
Nav zināmi	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
Retāk	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
Reti	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
Nav zināmi	Akūta elpošanas mazspēja ^{11*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
Bieži	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts

Retāk	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
Reti	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
Nav zināmi	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Retāk	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
Reti	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
Bieži	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensitivitātes reakcija
Retāk	Pustulozi izsitumi, sasitumi, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi, panikulīts ¹²
Reti	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), pemfiguss*
Nav zināmi	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, lichen planus*, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS)*, pseidoporfirija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, tai skaitā mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
Bieži	Locītavu pietūkums
Retāk	Locītavu un muskuļu stīvums, osteonekroze*
Reti	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
Nav zināmi	Augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
Nav zināmi	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
Reti	Hemorāģisks dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
Bieži	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, trīce, drebuļi
Retāk	Sāpes krūtīs, savārgums
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas palielināšanās
Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
Retāk	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
Reti	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Par šiem reakciju veidiem ziņots galvenokārt imatiniba pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tie

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 populācijā, vienmēr nav iespējams ticami novērtēt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatiniba iedarbību.

- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu HML un pacientiem ar GIST.
- 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tai skaitā sastrēguma sirds mazspēju novēroja biežāk pacientiem ar transformētu HML nekā pacientiem ar hronisku HML.
- 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu HML (HML-AP un HML-BC).
- 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu HML (HML-AP un HML-BC) nekā pacientiem ar hronisku HML.
- 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 HML nekā pacientiem ar GIST.
- 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.
- 12 Tajā skaitā mezglainā eritēma.

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).

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijas

Hematoloģija

HML 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 (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) novēro 4 un 6 reizes biežāk nekā pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta HML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju). Pacientiem, kuriem nesen diagnosticēta HML 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 no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti var ārstēt, vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju pilnībā pārtraukt. Pediatrijas pacientiem ar HML visbiežāk novērotās toksicitātes 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 neatīstījās nevienam pacientam. Leikocītu un neitrofīlo leikocītu skaita samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

HML 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% HML 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).

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 jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā šajos gadījumos ziņotais iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk.

Pieaugušo populācija

No 1200 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 dienu laikā): 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, samazinājās neitrofilo leukocītu skaits, paaugstinājās transamināžu līmenis.

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

Pediātriskā populācija

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

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinībs ir mazmolekulārs olbaltumvielas-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē bcr-abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (SCF) receptoru, ko kodē

c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas medietos 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 HML un akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) pacientiem.

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

Imatinibs inhibē arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora atvasinātajās trombocītu (*Plateletderived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, stumbra šūnu faktorā (*Stem Cell Factor* - SCF) un cKit šūnās. Viela inhibē arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF un SCF. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju 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 dažādiem partnerolbaltumiem 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 citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītājiem un dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Kontrolētu pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes pagarināšanos, nav, izņemot nesen diagnosticētas HML hroniskā fāzē.

Trīs plaši, starptautiski, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi ir veikti, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) HML progresēšanas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozēm vai HML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN). Viens, plašs, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts III fāzes pētījums ir veikts, iesaistot pacientus ar nesen diagnosticētu Ph⁺ HML. Turklāt, divos I fāzes un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% - 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% - 12% pacientu vecums bija ≥70 gadi.

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē

Šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem pacientiem salīdzināja terapiju ar imatiniba monoterapiju un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju (nebija hematoloģiskas atbildes reakcijas (*Complete haematological response* - CHR) pēc 6 mēnešu ilgās terapijas, palielinājās leukocītu (*White Blood Cells* – WBC) skaits, 24 mēnešu laikā nebija nozīmīgas citogēnētiskas atbildes reakcijas – MCyR), atbildes reakcija uz terapiju tika zaudēta (CHR vai MCyR zudums) vai bija smaga terapijas nepanesamība, tika atļauts pāriet uz alternatīvas terapijas grupu. Imatiniba grupā pacientus ārstēja ar 400 mg dienā. IFN grupā pacientus ārstēja ar mērķa devu – 5 MSV/m² dienā subkutāni kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, 553 katrā ārstēšanas grupā. Sākotnējo stāvokli raksturojošie rādītāji abās terapijas grupās bija labi līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 51 gads (diapazons 18–70 gadi), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas pirmās izvēles terapijas ilguma mediāna bija 82 un 8 mēneši attiecīgi imatiniba un IFN grupās. Otrās izvēles terapijas ar imatinibu ilguma mediāna bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma imatinibu pirmās izvēles terapijā, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs ir dzīvildze bez slimības progresēšanas. Slimības progresēšana tika definēta kā viena no

šādām parādībām: progresēšana līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nerasniedz CHR, Leikocītu skaita palielināšanās, neraugoties uz atbilstošu ārstēšanu. Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības novērtēšana), laiks līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie mērķa kritēriji. Atbildes reakcijas dati ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Atbildes reakcija nesen diagnosticētas HML pētījumā (84 mēnešu dati)

(Labākās atbildes reakcijas rādītāji)	Imatinib n = 553	IFN+Ara-C n = 553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR rādītājs n (%) [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%; 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%; 60,8%]
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga atbildes reakcija n (%) [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%; 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%; 27,1%]
Pilnīga CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļēja CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305 = 50,2% 73/104 = 70,2%	8/83 = 9,6% 3/12 = 25%
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 84 mēnešiem (%)		
* p<0,001, Fišera tests		
** molekulārās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem		
Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥ 4 nedēļām): Leikocīti <10 x 10 ⁹ /l, trombocīti <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilie leikocīti <20%, nav ekstramedulāras patoloģijas.		
Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāze), daļēja (1% - 35%), neliela (36% - 65%) vai minimāla (66% - 95%). Nozīmīga atbildes reakcija (0% - 35%) apvieno daļējas un pilnīgas atbildes reakcijas.		
Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: perifērajās asinīs Bcr-Abl kopiju daudzums samazinājies ≥3 logaritmiem (nosakot ar reāla laika kvantitatīvo reversās transkriptāzes PCR testu), salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli.		

Pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītāji, nozīmīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji pēc pirmās izvēles terapijas tika aprēķināti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildes reakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas datumā. Izmantojot šo metodi aprēķinātie kumulatīvie atbildes reakcijas rādītāji pēc pirmās izvēles terapijas ar imatinibu uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem šādi: attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

7 gadu ilgā novērošanas periodā imatiniba grupā bija 93 (16,8%) progresēšanas gadījumi: 37 (6,7%) bija progresēšana līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, 31 (5,6%) McyR zudums, 15 (2,7%) CHR zudums vai leikocītu skaita palielināšanās un 10 (1,8%) bija ar HML nesaistīta nāve. Pretēji tam IFN+Ara-C grupā bija 165 (29,8%) progresēšanas gadījumi, no kuriem 130 radās pirmās izvēles terapijas laikā ar IFN+Ara-C.

Aprēķinātais pacientu bez progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks imatiniba grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5%, salīdzinot ar 85,1%, $p < 0,001$). Ikgadējais progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs samazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātais dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs pēc 84 mēnešiem bija 81,2% imatiniba grupā un 60,6% kontroles grupā ($p < 0,001$). Ikgadējais progresēšanas rādītājs jebkurā imatiniba grupā laika gaitā arī samazinājās.

Imatiniba un IFN+Ara-C grupās kopumā nomira attiecīgi 71 (12,8%) un 85 (15,4%) pacienti. Pēc 84 mēnešiem aprēķinātā kopējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90), salīdzinot ar 83,3% (80, 87) randomizētās imatiniba un IFN+Ara-C grupās ($p = 0,073$, log-rank tests). Šo laika līdz gadījumam mērķa kritēriju stipri ietekmē lielais terapijas maiņas rādītājs no IFN+Ara-C uz imatinibu. Imatiniba terapijas ietekme uz dzīvildzi nesen diagnosticētas HML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņotajā imatiniba datu analīzē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n = 325$) identiskā terapijas shēmā. Šajā retrospektīvajā analīzē tika pierādīts imatiniba pārkums pār IFN+Ara-C attiecībā uz kopējo dzīvildzi ($p < 0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) imatiniba pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas pakāpe skaidri ietekmēja ilgtermiņa iznākumus pacientiem imatiniba grupā. Turpretim aprēķinātajiem 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem nebija progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei pēc 84 mēnešiem, tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem nebija progresēšanas līdz smagākai HML pēc 84 mēnešiem ($p < 0,001$ kopumā, $p = 0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkriptu samazināšanos vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā varbūtība saglabāt neprogresēšanu līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rezultāti tika iegūti pamatojoties uz 18 mēnešu atskaites punkta analīzi.

Šajā pētījumā bija atļauta devas palielināšana no 400 mg dienā līdz 600 mg dienā, pēc tam no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā. Pēc 42 mēnešus ilgas novērošanas 11 pacientiem konstatēja apstiprinātu citoģenētiskās atbildes reakcijas zudumu (4 nedēļu laikā). No šiem 11 pacientiem, 4 pacientiem devu palielināja līdz 800 mg dienā, 2 no tiem atguva citoģenētisko atbildes reakciju (1 daļēji un 1 pilnībā, pēdējam tika sasniegta arī molekulārā atbildes reakcija), bet no 7 pacientiem, kuriem nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu nevēlamo blakusparādību procentuālais īpatsvars bija lielāks 40 pacientiem, kuriem devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n = 551$). Biežākās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu

532 pieaugušos pacientus ārstēja ar sākotnējo devu 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacientu iepriekš saņemtās INF terapijas $\geq 25 \times 10^6$ SV devā nedēļā ilguma mediāna bija 14 mēneši, un visiem bija slimība vēlīnā hroniskā fāzē ar laika kopš diagnozes mediānu 32 mēneši. Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph+ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu sasniedza nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju, kas bija pilnīga 53% (apstiprināts 43%) pacientu (3. tabula). Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimība akcelerācijas fāzē

Pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie pacienti ar slimību akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem zāļu sākotnējā 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., blastu izzušana no kaulu

smadzenēm un asinīm, bet bez pilnas perifērās asinsaines atjaunošanās, kā tas ir pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā), vai HML atgriešanos hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģiska atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (3. tabula). Svarīgi, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% (apstiprināts 16%) pacientu. Pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes mediāna bija attiecīgi 22,9 un 42,5 mēneši.

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 atlikušajiem 223 pacientiem zāļu sākotnējā deva bija 600 mg.

Primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu vai HML atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika panākta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu). Atbildes reakcijas rādītājs 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.

3. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem HML pētījumu laikā

	Pētījums 0110 37 mēnešu dati Hroniskā fāze, Neveiksmīga terapija ar IFN ($n = 532$)	Pētījums 0109 40,5 mēnešu dati Akcelerācijas fāze ($n = 235$)	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloīdo blastu krīze ($n = 260$)
	% pacientu (95% TI)		
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR)	95%	42%	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia - NEL</i>)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase - RTC</i>)	Nav piemērojams	17%	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Pilnīga (Apstiprināta ³) [95% TI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Dalēja	12%	7%	8%

¹ Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥ 4 nedēļām):

CHR: pētījumā 0110 [leikocīti $<10 \times 10^9/l$, trombocīti $<450 \times 10^9/l$, mielocīti + metamielocīti asinīs $<5\%$, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofīlie leikocīti $<20\%$ un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 un 0109 [ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blasti $<5\%$ un nav ekstramedulāras patoloģijas]

NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$ (tikai pētījumos 0102 un 0109)

RTC: $<15\%$ BM un PB, $<30\%$ blastu + promielocītu BM un PB, $<20\%$ bazofilo leikocītu PB, nav ekstramedulāras patoloģijas (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos 0102 un 0109).

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%).

³Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot otro kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.

Pediātriskā populācija

Kopumā 26 pediātriskie pacienti jaunāki par 18 gadiem ar HML hroniskā fāzē ($n = 11$) vai ar blastu krīzi vai akūtu Ph⁺ leikozi ($n = 15$) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu 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 HML hroniskā fāzē, par kuriem pieejamai citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju – 77%.

Kopumā 51 pediātrijas pacients ar nesen diagnosticētu un neārstētu HML hroniskā fāzē tika iesaistīts atklātā, daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījumā. Pacienti bez pārtraukuma saņēma imatinibu 340 mg/m² dienā, ja netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Imatiniba terapijas pediātrijas pacientiem ar nesen diagnosticētu HML izraisīja strauju atbildes reakciju, sasniedzot CHR 78% 8 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas. Augstais pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs bija vienlaicīgi ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR) 65%, kas ir salīdzināmas ar pieaugušajiem pacientiem novēroto rezultātu. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju (PCyR) novēroja vēl 16% gadījumu kur MCyR rādītājs bija 81%. Vairums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR), 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 pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Filadelfijas hromosomas (bcr-abl translokācija) pozitīvu hronisku mieloleikozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Ph⁺ ALL klīniskie pētījumi

Nesen diagnosticēta Ph⁺ ALL

Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 nesen diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to monoterapijā, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3%, salīdzinot ar 50%; $p=0,0001$). Lietojot glābjošo terapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas vai bija vāja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju, 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 4. 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 nesen diagnosticētas Ph+ ALL pacientu grupā četros nekontrolētos klīniskos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) atbilst iepriekš aprakstītajiem rezultātiem. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt 4. tabulu) nodrošināja pilnīgas hematoloģisku atbildes reakcijas rādītāju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgas citoģenētisku 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).

4. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

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	

Pediatriskā populācija

I2301 pētījumā kopumā 93 bērni, pusaudži un jauni pieaugušie pacienti (no 1 līdz 22 gadu vecumam) 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 ievadīts 1.-5. kohortās, no kohortas uz kohortu pagarinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanu; 1. kohortā saņēma zemākās intensitātes terapiju, bet 5. kohortā augstākās intensitātes terapiju ar imatinibu (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu). Ilgstoša 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%, salīdzinot ar 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacienti saņēma asinsrades cilmes šūnu transplantāciju.

5. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas I2301 pētījumā

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, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 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 iekšķīgi q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 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 >1 500 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 >1500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 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 iekšķīgi q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 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 intratekāli: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 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 iekšķīgi q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 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 iekšķīgi q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, iekšķīgi): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot iekšķīgi): 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	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā)

(8-nedēļu cikli) 5. cikls	12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot iekšķīgi): 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 iekšķīgi): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot iekšķīgi): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot iekšķīgi): 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, 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 iekļāva 128 pacientus (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Šī pētījuma drošuma dati atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL

Lietojot imatinibu monoterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9% pilnīgu), 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 mēnesim, un kopējās dzīvildzes mediāna 401 novērtējamam pacientam svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma, iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatiniba lietošanu šajā indikācijā ir ļoti ierobežota un pamatojas uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Kontrolētu klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos, nav. Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, 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 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (PHR). Oriģinālās datu analīzes laikā trim no četriem pacientiem ar diagnosticētu PDGFR gēnu pārkārtošanos novēroja hematoloģisku 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. Šajā reģistrā iekļauto 23 pacientu saņemtais imatiniba dienas devas mediāna bija, 264 mg (diapazons: no 100 līdz 400 mg) ar lietošanas ilguma mediāna bija 7,2 gadi (diapazons: no 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.

Aprēķinot atbildes reakcijas rādītāju pacientiem ar vismaz vienu derīgu izvērtējumu, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publicētos gadījumu ziņojumos. 21 pacients saņēma imatinibu 400 mg dienas devā, 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. Hematoloģiskās atbildes reakcijas saglabājās vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un citoģenētiskās atbildes reakcijas – 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

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, 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 100-1000 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 to 1+ līdz 44+ mēnešiem, izslēdzot no analīzes ziņojuma 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 traucējumu uzlabošanos. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmās, 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 izmantotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku, pilnīgu citoģenētisku un/vai pilnīgu molekulāru atbildes reakciju.

Nerezecējama un/vai metastazējoša GIST klīniskie pētījumi

Ar pacientiem ar nerezecējamu vai metastazējušu ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (GIST) ir veikts viens starptautisks II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti 147 pacienti, kas randomizēti līdz pat 36 mēnešus ilgi saņēma 400 vai 600 mg preparāta (perorāli, reizi dienā). Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem un patoloģija tika diagnosticēta kā Kit pozitīva GIST, kas nav rezecējama un/vai ir metastazējusi. Imunohistoķīmiskās analīzes tika veiktas pēc parastās metodes, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna – biotīna – peroksīdāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primāros efektivitātes pierādījumus pamato objektīvā atbildes reakcijas pakāpe. Bija nepieciešams, lai vismaz vienā patoloģijas vietā audzējs būtu izmērāms. Atbildes reakciju vērtē pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas (pētniecības) Grupas (*Southwestern Oncology Group* - SWOG) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti tabulā Nr. 6.

Tabula Nr. 6 Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā Nr. STIB2222

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

Abās devu grupās reakcijas pakāpes atšķirības nav novērotas. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpanalīzes laikā, sasniedza daļēju atbildreakciju, veicot ilgāku ārstēšanu (mediānais novērošanas ilgums 31 mēnesis). Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai bija 13 nedēļas (95% TI 12-23). Mediānais laiks līdz terapijas neefektivitātei pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Mediānā kopējā dzīvildze 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, kam bija vērojama progresēšana, 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 īpašības.

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 gada. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju atbilstoši imunoķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, un pilnīgu primārā GIST rezekciju 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumam. 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 diagnosticēšanas vai nāves brīdim.

Imatininbs 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 imatiniba grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu gadījumu risks tika samazināts aptuveni par 89%, salīdzinot ar placebo grupu (riskā attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas attiecīgi izvērtēja, pamatojoties uz sekojošiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmēriem, mitotisko indeksu, audzēja lokalizāciju. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīžu, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo

veselības institūtu (*United States National Institutes of Health* - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiskās izpētes institūta (*Armed Forces Institute of Pathology* - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti tabulā Nr. 7. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Netika konstatēta kopējās dzīvildzes uzlabošanās.

Tabula Nr. 7 Kopsavilkums par pētījuma Z9001 RFS analīžu rezultātiem pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits / Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95%TI)*	RFS indeksi (%)	
					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 mediānais vecums bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Mediānais novērošanas ilgums bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim.

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

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], $p < 0,0001$) (tabula Nr. 8, 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], $p = 0,0187$) (tabula Nr. 8, 2. attēls).

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

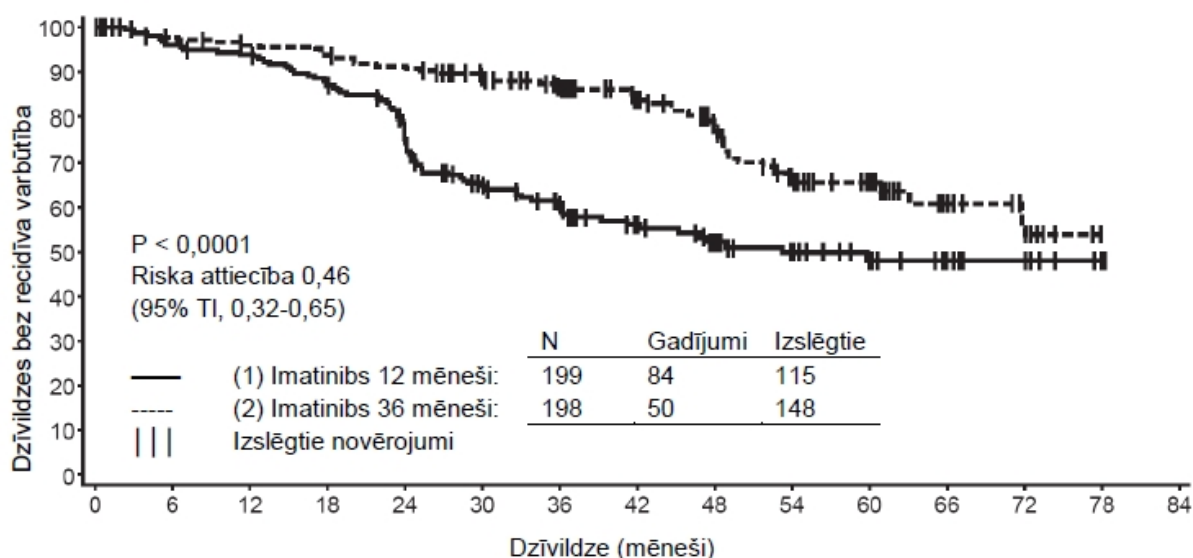
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

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.

Tabula Nr. 8 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar imatinibu (pētījums SSGXVIII/AIO)

	12 mēnešu ārstēšanas grupa %(TI)	36 mēnešu ārstēšanas grupa %(TI)
RFS		
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)

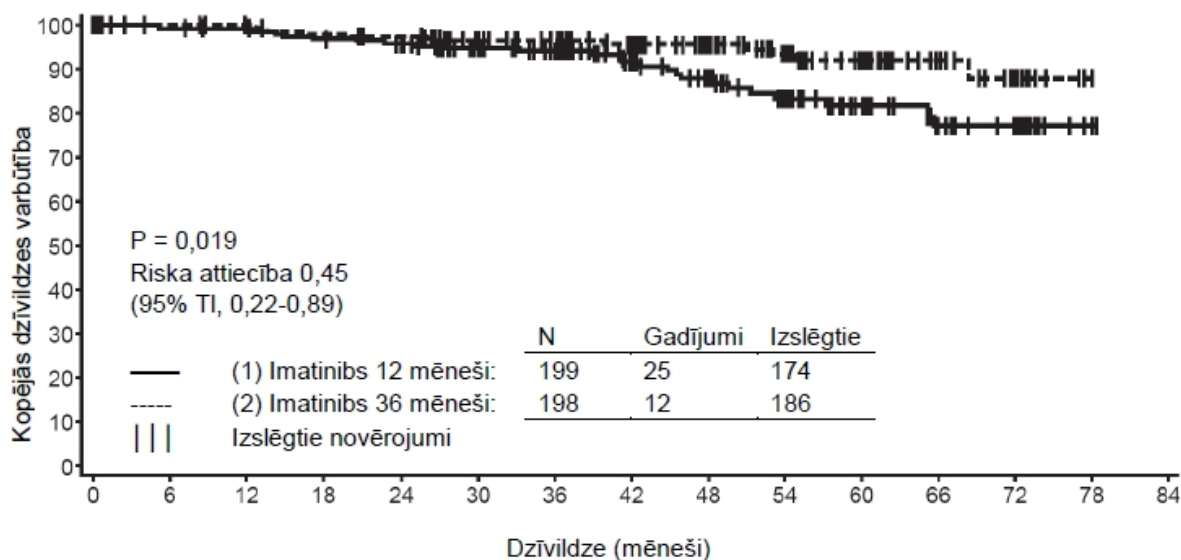
1. attēls. *Kaplan-Meier novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)*



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. *Kaplan-Meier 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. 7 publikācijās ziņots par septiņpadsmit (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

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, iesaistot 12 pacientus ar DFSP, 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, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, 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. Pieci (5) pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti – pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti – daļēju atbildes reakciju. 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. Trijās publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un lietotā imatiniba deva 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 devas iekšķīgas 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 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējās gastrointestinālas operācijas ietekme uz zāļu absorbciju nav pētīta.

Sadalījums

Pamatojoties uz *in vitro* eksperimentiem, klīniski nozīmīgās koncentrācijas 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 priekšzāļu aktivitātei. Šī metabolīta plazmas AUC ir tikai 16% no

imatiniba AUC. N-demetilētā metabolīta saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir līdzīga kā priekšzālēm.

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiuurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (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 attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μ mol/l - 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 iekšķīgas ar ^{14}C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā ir 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, zālēm ir piemērota lietošana vienu reizi dienā. Pēc devas iekšķīgas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC palielināšanās bija lineāra un proporcionāla 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 zāles akumulācija ir 1,5 – 2,5-kārtīga.

Farmakokinētika GIST slimniekiem

GIST slimniekiem preparāta iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos, lietojot vienādu preparāta devu (400 mg dienā), ir 1,5 reizes spēcīgāka kā tā, ko novēro CML slimniekiem. Ievērojot iepriekšēju pacientu grupu farmakokinētikas analīzi GIST slimniekiem, ir trīs mainīgu faktoru lielumi (albumīna, WBC un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīna vai palielināts WBC daudzums samazina (imatiniba) (CL/f). Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus, kā būtu jākorrigē preparāta devas lielums. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju, kā rezultātā tiek vājināti vielas vielmaiņas procesi.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes datus HML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas 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/st, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekamas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums imatiniba kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika pediatriiskā populācijā

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumos kā pieaugušajiem, tā arī pediatriiskajiem 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 pediatrijas pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (HML, 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 devu 400 mg vienu reizi dienā) vai 340 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot devu 600 mg vienu 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 drošības 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 vieglu vai vidēji smagu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā 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 urīnvielas slāpekļa 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 seruma vai urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

39 nedēļas ilgā pētījumā ar pērtiķiem, lietojot zemāko devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešā daļa no maksimālās cilvēkam paredzētās devas (800 mg), kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, 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*), *in vivo* 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), kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, samazinājās sēklinieku un to piedēkļu masa, kā arī kustīgo spermatozoīdu īpatsvars. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, šādas parādības nenovēroja. Arī suņiem, lietojot iekšķīgi ≥ 30 mg/kg imatiniba, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazināšanos. Ja zāles 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās deva 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 ≤ 20 mg/kg devu.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām novēroja sarkanus izdalījumus no maksts grūsnības 14. vai 15. dienā tajā dzīvnieku grupā, kas iekšķīgi saņēma 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 sasniedza prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās. F_1 paaudzes pēcnācējiem fertilitāte netika traucēta, lai gan, lietojot 45 mg/kg dienā, paaugstinājās (augļa) 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 ceturtajai daļai no maksimālās cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

Imatinibs bija teratogēns žurkām, ievadot to organoģenēzes periodā ≥ 100 mg/kg devā, kas aptuveni atbilst maksimālajai cilvēkam paredzētajai devai 800 mg/dienā, aprēķinātai 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 dienu pēc atnešanās) attīstības toksikoloģijas pētījumā ar žurkām netika identificēti jauni mērķa orgāni attiecībā uz jau zināmajiem pieaugušu žurku mērķa orgāniem. Juvenīlās toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3–2 reizes lielākās iedarbības gadījumā nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota juvenīlajiem dzīvniekiem (aptuveni atšķiršanas laikā), aptuveni 2 reizes pārsniedza vidējo rādītāju pediatrikajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m².

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 iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedzera papilomas veidošanās, kas bija nāves cēlonis vai nonāvēšanas iemesls. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa bez dziedzeriem.

Prepūcija/klitora dziedzera papilomu/karcinomu novēroja, lietojot devu 30 mg/kg dienā vai lielāku, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc 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 papilomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsnieru serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas bez dziedzeriem papilomas/karcinomas novēroja, lietojot devu 60 mg/kg/dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc 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 skaidra.

Ne-neoplastiski bojājumi, kas iepriekšējos preklīniskajos pētījumos netika novēroti, 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 dūņu organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mannīts

Krospovidons

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E 171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Uzdrukas tinte

Šellaks

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

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 100 mg cietās kapsulas

Blisteri iepakojumos ar 60 vai 120 cietajām kapsulām.

Perforēti vienas devas blisteri iepakojumos ar 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 cietajām kapsulām.

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas

Blisteri iepakojumos ar 30 vai 90 cietajām kapsulām.

Perforēti vienas devas blisteri iepakojumos ar 30x1 vai 90x1 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/808/021-040

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 08. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJI, 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
Čehijas Republika

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 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 (PSUR)

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)

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva 100 mg apvalkotās tabletes
imatinib

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

EXP

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva 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 100 mg apvalkotās tabletes
imatinib

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 400 mg apvalkotās tabletes
imatinib

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

EXP

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Imatinib Teva 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 400 mg apvalkotās tabletes
imatinib

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 100 mg cietās kapsulas
imatinib

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

EXP

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva 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

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas
imatinib

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 400 mg cietās kapsulas
imatinib

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

EXP

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Teva 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 400 mg cietās kapsulas
imatinib

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 100 mg apvalkotās tabletes imatinib

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

1. Kas ir Imatinib Teva un kādam nolūkam tās lieto

Imatinib Teva ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Imatinib Teva ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **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;
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (limfoblasti) nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases* - MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā sākas dažu asins šūnu nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva 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 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 sākas dažu šūnu nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva lietošanas

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

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

Nelietojiet Imatinib Teva 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 un pastāstiet par to savam ārstam.**

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

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

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

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

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva Jūs strauji pieņematies svarā. Imatinib Teva var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva lieto arī HML ārstēšanai bērniem un pusaudžiem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam nav. Pieredze par lietošanu 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 lietošanas laikā var novērot lēnāku augšanu nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva

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 iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva iedarbību, pastiprinot Imatinib Teva

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

Ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam 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 lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu 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

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

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

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

Cik daudz Imatinib Teva lietot

Lietošana pieaugušajiem

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

- **Ja Jums ārstē HML:**
atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg, vai 600 mg:
 - **400 mg**, ko lieto kā 4 tabletes **vienu** reizi dienā,
 - **600 mg**, ko lieto kā 6 tabletes **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**
Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 4 tabletes **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var nozīmēt 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 1 tableti **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:**
deva 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 tablešu ir jādod Jūsu bērnam. Lietotais Imatinib Teva daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Kopējā Imatinib Teva dienas deva bērniem un pusaudžiem 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

- **Lietojiet Imatinib Teva kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Teva lietošanas laikā.
- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.**

- Ja Jūs nespējat norīt tabletes, varat tās izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas:
- lietojiet aptuveni 50 ml katrai 100 mg tabletei;
 - maisiet ar karoti, kamēr tabletes ir pilnībā izšķīdušas;
 - tiklīdz tabletes ir izšķīdušas, nekavējoties izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt niecīgs daudzums izšķīdināto tablešu.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva

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

Ja esat lietojis Imatinib Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam 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 savam 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 var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva 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, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas darbības 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 traucējumi, asinsizplūdums acīs.
- Sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- Čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfīgusa pazīmes).
- 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 izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).
- Asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

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 atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam 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 laikā vai pēc tam, kad pārtraucat lietot Imatinib Teva.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reibonis vai vājums.
- 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 mati kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināta vai paaugstināta ādas jutība.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- Klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudīšana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- Spēcīgas galvassāpes, kas jūtamas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- Gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- Sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurņa zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- Locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- Pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- Baiļu un raižu sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- Miegainība/pārmērīgs miegs.
- Trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- Pavajināta atmiņa.
- Nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- Trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- atraugas.
- Iekaisušas lūpas.
- Apgrūtināta rīšana.

- Pastiprināta svīšana.
 - Ādas krāsas pārmaiņas.
 - Trausli nagi.
 - Sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
 - Ādas izsitumi ar slāņošanos vai lobīšanos (eksfoliatīvs dermatīts).
 - Palielinātas krūtis krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
 - Trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
 - Nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
 - Sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
 - Grūtibas sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
 - Samazināta dzimumtieksme.
 - Sāpes krūšu galos.
 - Vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
 - Vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
 - Sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
 - Biežāka urinācija.
 - Pastiprināta ēstgriba.
 - Sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvēršanās, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
 - Locītavu un muskuļu stīvums.
 - Patoloģiski novirzes laboratorisko testu rezultātos.
 - Sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaudu iekaisums).
- Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- Apjukums.
- Nagu krāsas izmaiņas.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam 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

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc saīsinājuma „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, ka izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir kalcija hidroģēnfosfāts, krospovidons un magnija stearāts.
- Tabletes apvalks ir veidots no daļēji hidroģizēta polivinilspirta, makrogola, dzeltenā dzelzs oksīda (E 172), talka, titāna dioksīda (E 171) un sarkanā dzelzs oksīda (E 172).

Imatinib Teva ārējais izskats un iepakojums

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

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

Imatinib Teva 100 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 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 Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Čehijas Republika

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25

10000 Zagreb
Horvātija

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības
īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes imatinib

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

1. Kas ir Imatinib Teva un kādam nolūkam tās lieto

Imatinib Teva ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Imatinib Teva ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **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 mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana;
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (limfoblasti) nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases* - MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā sākas dažu asins šūnu nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva 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 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 sākas dažu šūnu nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva lietošanas

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

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

Nelietojiet Imatinib Teva 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 un pastāstiet par to savam ārstam.**

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

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

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

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

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva Jūs strauji pieņematies svarā. Imatinib Teva var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva lieto arī HML ārstēšanai bērniem un pusaudžiem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam nav. Pieredze par lietošanu 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 lietošanas laikā var novērot lēnāku augšanu nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva

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 iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva iedarbību, pastiprinot Imatinib Teva

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

Ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam 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 lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu 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

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

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis (-kusi). Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

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

Cik daudz Imatinib Teva lietot

Lietošana pieaugušajiem

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

- **Ja Jums ārstē HML:**
atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg vai 600 mg:
 - **400 mg**, ko lieto kā 1 tableti **vienu** reizi dienā,
 - **600 mg**, ko lieto kā 1 tableti pa 400 mg un 2 tabletes pa 100 mg vai kā 1 ½ tableti pa 400 mg **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**
Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 1 tableti **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (2 tabletes), Jums jālieto 1 tablete no rīta un 1 tablete vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**

sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 1 tablete pa 400 mg un 2 tabletes pa 100 mg vai kā 1 ½ tableti pa 400 mg **vienu** reizi dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**
sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 1 tablete **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā vienu 100 mg tableti **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 1 tablete no rīta un 1 tablete vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva tablešu ir jādod Jūsu bērnam. Lietotais Imatinib Teva daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Kopējā Imatinib Teva dienas deva bērniem un pusaudžiem 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

- **Lietojiet Imatinib Teva kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Teva lietošanas laikā.
- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.**

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

- lietojiet aptuveni 200 ml katrai 400 mg tabletei;
- maisiet ar karoti, kamēr tabletes ir pilnībā izšķīdušas;
- tiklīdz tabletes ir izšķīdušas, nekavējoties izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt niecīgs daudzums izšķīdināto tablešu.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Cik ilgi jālieto Imatinib Teva

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

Ja esat lietojis Imatinib Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam 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 savam 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 var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva 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 darbības 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 traucējumi, asinsizplūdums acīs.
- Sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- Čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfigusa pazīmes).
- 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 izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).
- Asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

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 atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam 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 laikā vai pēc tam, kad pārtraucat lietot Imatinib Teva.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reibonis vai vājums.
- 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 mati kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināta vai paaugstināta ādas jutība.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- Klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudīšana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- Spēcīgas galvassāpes, kas jūtas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- Gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- Sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurņa zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- Locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- Pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- Baiļu un raizju sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- Miegainība/pārmērīgs miegs.
- Trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- Pavajināta atmiņa.
- Nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- Trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).

- atraugas.
 - Iekaisušas lūpas.
 - Apgrūtināta rīšana.
 - Pastiprināta svīšana.
 - Ādas krāsas pārmaiņas.
 - Trausli nagi.
 - Sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
 - ādas izsitumi ar slāņošanos vai lobīšanos (eksfoliatīvs dermatīts).
 - Palielinātas krūtis krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
 - Trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
 - Nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
 - Sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
 - Grūtības sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
 - Samazināta dzimumtieksme.
 - Sāpes krūšu galos.
 - Vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
 - Vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
 - Sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
 - Biežāka urinācija.
 - Pastiprināta ēstgriba.
 - Sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvērnis, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
 - Locītavu un muskuļu stīvums.
 - Patoloģiski novirzes laboratorisko testu rezultātos.
 - Sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaudu iekaisums).
- Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- Apjukums.
- Nagu krāsas izmaiņas.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam 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

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc saīsinājuma „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, ka izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir kalcija hidroģēnfosfāts, krospovidons un magnija stearāts.
- Tabletes apvalks ir veidots no daļēji hidroģizēta polivinilspirta, makrogola, dzeltenā dzelzs oksīda (E 172), talka, titāna dioksīda (E 171) un sarkanā dzelzs oksīda (E 172).

Imatinib Teva ārējais izskats un iepakojums

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

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

Imatinib Teva 400 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 30x1 vai 90x1 apvalkotām 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 Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Čehijas Republika

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Horvātija

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas imatinib

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

1. Kas ir Imatinib Teva un kādam nolūkam tās lieto

Imatinib Teva ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Imatinib Teva ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **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 mioīdajām šūnām) nekontrolēta augšana;
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (limfoblasti) nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases* - MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā sākas dažu asins šūnu nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva 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 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 sākas dažu šūnu nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva lietošanas

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

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

Nelietojiet Imatinib Teva 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 un pastāstiet par to savam ārstam.**

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

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

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

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

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva Jūs strauji pieņematies svarā. Imatinib Teva var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva lieto arī HML ārstēšanai bērniem un pusaudžiem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam nav. Pieredze par lietošanu 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 lietošanas laikā var novērot lēnāku augšanu nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva

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 iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva iedarbību, pastiprinot Imatinib Teva

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

Ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam 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 lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu 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

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

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājjiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

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

Cik daudz Imatinib Teva lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva kapsulu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML:**
atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg, vai 600 mg:
 - **400 mg**, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā,
 - **600 mg**, ko lieto kā 6 kapsulas **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**
Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var nozīmēt 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 1 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 tablešu ir jādod Jūsu bērnam. Lietotais Imatinib Teva daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Kopējā Imatinib Teva dienas deva bērniem un pusaudžiem 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

- **Lietojiet Imatinib Teva kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Teva lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nespiediet kapsulas, ja vien Jums nav grūtības tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jūs nespējat norīt kapsulas, 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

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

Ja esat lietojis Imatinib Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam 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 savam 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 var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).

- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva 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 darbības 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 traucējumi, asinsizplūdums acīs.
- Sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- Čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfigusa pazīmes).
- 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 izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).
- Asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

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 atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam 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 laikā vai pēc tam, kad pārtraucat lietot Imatinib Teva.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reibonis vai vājums.
- 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 mati kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināta vai paaugstināta ādas jutība.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- Klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudīšana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- Spēcīgas galvassāpes, kas jūtamas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- Gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- Sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurnī zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- Locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- Pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- Baiļu un raižu sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- Miegainība/pārmērīgs miegs.
- Trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- Pavajināta atmiņa.
- Nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- Trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- atraugas.
- Iekaisušas lūpas.
- Apgrūtināta rīšana.
- Pastiprināta svīšana.
- Ādas krāsas pārmaiņas.

- Trausli nagi.
 - Sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
 - ādas izsitumi ar slāņošanos vai lobīšanos (eksfoliatīvs dermatīts).
 - Palielinātas krūtis krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
 - Trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
 - Nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
 - Sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
 - Grūtības sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
 - Samazināta dzimumtieksme.
 - Sāpes krūšu galos.
 - Vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
 - Vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
 - Sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
 - Biežāka urinācija.
 - Pastiprināta ēstgriba.
 - Sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvēršanās, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
 - Locītavu un muskuļu stīvums.
 - Patoloģiski novirzes laboratorisko testu rezultātos.
 - Sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaudu iekaisums).
- Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- Apjukums.
- Nagu krāsas izmaiņas.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam 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

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc saīsinājuma „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. Vaicājiert farmaceutam, ka izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Teva 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). Uzdrukas tinte ir gatavota no šellaka, melnā dzelzs oksīda (E172) un propilēnglikola.

Imatinib Teva ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva 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. Tabletes ir aptuveni 19 mm garas un 7 mm platas.

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteru iepakojumos ar 60 vai 120 cietajām kapsulām.

Imatinib Teva 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 20x1, 60x1, 120x1 vai 180x1 cietajām 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 Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Čehijas Republika

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb

Horvātija

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas imatinib

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

1. Kas ir Imatinib Teva un kādam nolūkam tās lieto

Imatinib Teva ir zāles, kuras satur aktīvo vielu imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Imatinib Teva ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **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;
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (limfoblasti) nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Teva ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases* - MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā sākas dažu asins šūnu nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Teva 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 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 sākas dažu šūnu nekontrolēta augšana. Imatinib Teva nomāc šo šūnu augšanu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par Imatinib Teva iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Teva lietošanas

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

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

Nelietojiet Imatinib Teva 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 un pastāstiet par to savam ārstam.**

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

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

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

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

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Teva Jūs strauji pieņematies svarā. Imatinib Teva var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Teva lieto arī HML ārstēšanai bērniem un pusaudžiem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam nav. Pieredze par lietošanu 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 lietošanas laikā var novērot lēnāku augšanu nekā tam jābūt normāli. Regulāro vizīšu laikā ārsts pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Imatinib Teva

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 iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Teva iedarbību, pastiprinot Imatinib Teva

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

Ja Jūs lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam 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 lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tā lietošana var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Teva grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Teva un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuriem Imatinib Teva lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu 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

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

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

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

Cik daudz Imatinib Teva lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Teva kapsulu jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML:**
atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg, vai 600 mg:
 - **400 mg**, ko lieto kā 1 kapsulu **vienu** reizi dienā,
 - **600 mg**, ko lieto kā 1 kapsulu pa 400 mg un 2 kapsulas pa 100 mg **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**
Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 1 kapsulu **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var nozīmēt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (2 kapsulas), Jums jālieto vienu kapsulu no rīta un otru kapsulu vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**
sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 1 kapsula pa 400 mg un 2 kapsulas pa 100 mg **vienu** reizi dienā.

- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**
sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 1 kapsula **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā vienu 100 mg kapsulu **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 1 kapsula no rīta un 1 kapsula vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Imatinib Teva tablešu ir jādod Jūsu bērnam. Lietotais Imatinib Teva daudzums ir atkarīgs no bērna vispārējā stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Kopējā Imatinib Teva dienas deva bērniem un pusaudžiem 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

- **Lietojiet Imatinib Teva kopā ar ēdienu.** Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Teva lietošanas laikā.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Neatveriet un nespiediet kapsulas, ja vien Jums nav grūtības tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jūs nespējat norīt kapsulas, 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

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

Ja esat lietojis Imatinib Teva vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Teva

- Ja esat aizmirsis lietot devu, dariet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamās devas lietošanai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam 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 savam 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 var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).

- Infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Teva 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 darbības 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 traucējumi, asinsizplūdums acīs.
- Sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- Čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfigusa pazīmes).
- 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 izmaiņām laboratorisko analīžu rezultātos (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfora līmeni asinīs).
- Asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

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 minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam 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 laikā vai pēc tam, kad pārtraucat lietot Imatinib Teva.
- Tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- Ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- Reibonis vai vājums.
- 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 mati kļūst plānāki.
- Roku vai kāju nejutīgums.
- Čūlas mutē.
- Locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- Sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- Pazemināta vai paaugstināta ādas jutība.
- Karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- Klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudīšana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- Spēcīgas galvassāpes, kas jūtamas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- Gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- Sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurnī zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- Locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- Pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- Baiļu un raižu sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- Miegainība/pārmērīgs miegs.
- Trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- Pavajināta atmiņa.
- Nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- Trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- atraugas.
- Iekaisušas lūpas.
- Apgrūtināta rīšana.
- Pastiprināta svīšana.
- Ādas krāsas pārmaiņas.

- Trausli nagi.
 - Sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
 - ādas izsitumi ar slāņošanos vai lobīšanos (eksfoliatīvs dermatīts).
 - Palielinātas krūtis krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
 - Trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
 - Nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
 - Sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
 - Grūtības sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
 - Samazināta dzimumtieksme.
 - Sāpes krūšu galos.
 - Vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
 - Vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
 - Sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
 - Biežāka urinācija.
 - Pastiprināta ēstgriba.
 - Sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvēršanās, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
 - Locītavu un muskuļu stīvums.
 - Patoloģiski novirzes laboratorisko testu rezultātos.
 - Sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaudu iekaisums).
- Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- Apjukums.
- Nagu krāsas izmaiņas.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

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

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam 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

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc saīsinājuma „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. Vaicājiert farmaceutam, ka izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Teva satur

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

Imatinib Teva ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas ir 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. Tabletes ir aptuveni 23 mm garas un 9 mm platas.

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteru iepakojumos ar 30 vai 90 cietajām kapsulām.

Imatinib Teva 400 mg cietās kapsulas ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 30x1 vai 90x1 cietajām 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 Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Čehijas Republika

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb

Horvātija

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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