

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes:

Brūni oranžas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iegravētu „IM” un „T1” dalījuma līnijas pretējās pusēs un gludu otru pusi.

Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Accord ir indicēts, lai ārstētu:

- pieaugušos un pediatrikos pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph⁺) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta.
- pieaugušos un pediatrikos pacientus ar Ph⁺ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, 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 mielodisplastisku/mieloproliferatīvu slimību (MDS/MPD), kas saistīta ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor - PDGFR*) gēnu pārkārtošanos.
- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome - HES*) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kam nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noteikta.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji Ph⁺ ALL, MDS/MPD gadījumā, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs HES/CEL gadījumā un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastātisku DFSP. 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 CML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku CML ieteicamā Imatib Accord deva ir 400 mg dienā. CML hronisko fāzi definē sekojoši kritēriji: blastu daudzums asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilu daudzums perifērajās asinīs <20%, trombocītu daudzums pārsniedz >100 x 10⁹/l.

Pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ieteicamā Imatib Accord deva ir 600 mg dienā.

Akcelerācijas fāzi definē jebkurš no sekojošiem parametriem: blastu daudzums ≥15%, bet asinīs vai kaulu smadzenēs <30%, blastu un promielocītu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs < 30% (nodrošina <30% blastu), bazofilu daudzums perifērajās asinīs ≥20%, trombocītu daudzums neatkarīgi no terapijas <100 x 10⁹/l.

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits 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 citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Iespēju palielināt devu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem hroniskajā slimības fāzē vai no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem slimības akcelerācijas fāzē vai ar blastu krīzi iespējams 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 sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu deva palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas CML terapijai bērniem

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

Devas palielināšana no 340 mg/m² dienā uz 570 mg/m² dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var apsvērt bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ir 600 mg dienā. Hematoloģijas speciālistiem jānodrošina terapijas uzraudzība visos šīs slimības ārstēšanas posmos.

Terapijas režīms: pamatojoties uz esošajiem datiem, imatinibs uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošību, lietojot 600 mg/dienā devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un

uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar jaundiagnosticētu Ph+ALL. Imatiniba terapijas ilgums var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar imatinibu devusi labākus rezultātus.

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

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

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

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib 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 vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Ieteicamā Imatinib Accord deva pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ir 100 mg dienā.

Ja nav blakusparādību, šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja novērtējums liecina par nepietiekamu atbildreakciju uz terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas DFSP terapijai

Ieteicamā imatiniba 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 jeb NAR) vai aknu transamināžu līmenis vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz $<1,5 \text{ NAR}$, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz $<2,5 \text{ NAR}$. 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ līdz $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā.

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
CML hroniskā fāze, MDS/MPD (sākotnējā deva	ANC $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ un/vai trombocīti	1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ un trombocīti

<p>– 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)</p>	<p><50 x 10⁹/l</p>	<p>≥75 x 10⁹/l. 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10⁹/l un trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu Imatinib Accord devu. - 300 mg</p>
<p>CML hroniskā fāze pediatriskiem pacientiem (deva 340 mg/m²)</p>	<p>ANC <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l</p>	<p>1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10⁹/l un trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu Imatinib Accord devu - , 260 mg/m².</p>
<p>CML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)</p>	<p>^aANC <0,5 x 10⁹/l un/vai trombocīti <10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord 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, Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1 x 10⁹/l un trombocīti ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg.</p>
<p>CML akcelerācijas fāze un blastu krīze pediatriskiem pacienti (sākotnējā deva - 340 mg/m²)</p>	<p>^aANC <0,5 x 10⁹/l un/vai trombocīti <10 x 10⁹/l</p>	<p>1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1 x 10⁹/l un trombocīti ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m².</p>

DFSP (sākumdeva 800 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Terapiju atsākt ar Imatinib Accord devu 600 mg. 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtoti 1. punktu un atsākt terapiju ar mazāku Imatinib Accord devu - 400 mg.
ANC = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits. ^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgās terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija.

Aknu darbības traucējumi	Aknu funkcionālie testi
Viegli	Kopējais bilirubīns: = 1,5 NAR ASAT: >ANR (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 pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, kā sākuma deva jānozīmē mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā, devu var samazināt. Ja panesamība ir laba, nepietiekamas efektivitātes gadījumā devu var palielināt (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

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

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

Lietošanas veids

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

Pacientiem, kuri nespēj norīt apvalkotās tabletes, tabletes var izšķīdināt glāzē minerālūdens vai ābolu sulas. Nepieciešamo tablešu skaitu jāieliek atbilstošā dzēriena tilpumā (apmēram 50 ml 100 mg tabletei un 200 ml 400 mg tabletei) un jāsamaisa ar karoti. Suspensiju jāizlieto tūlīt pēc tabletes(-šu) pilnīgas izšķīdināšanas.

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

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

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

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

Šķidrums aizture

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

Pacienti ar sirds slimību

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

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

Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar mielodisplastisku/mieloproliferatīvu slimību (MDS/MPD), kas saistīta ar augstu eozinofilo leikocītu 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 noteikti. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un nosliece uz asiņošanu ir daļa no GIST klīniskās gaitas, visiem pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem

ar normālu nieru darbību, iespējams, sakarā ar paaugstināto alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltumvielas, 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. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Pediātriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aiztures gadījumiem bērniem un pirms pusaudžu vecuma bērniem, kuri lietoja ar imatinibu. Ilgstošas imatiniba terapijas ietekme uz bērnu augšanu ilgtermiņā nav zināma. Tādēļ ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga bērna augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

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

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), 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-∞) samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

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

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

In vitro imatinibs koncentrācijās, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot 400 mg imatiniba divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]), Lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem,

devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

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

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

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba terapijas laikā, var samazināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Neklīniskajos standartpētījumos nekonstatēja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma Imatinib Accord, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā ar Imatinib Accord 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 iespējamas 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 nevēlamu blakusparādību cēloņus.

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

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, bija līdzīgas. Salīdzinot ar GIST pacientiem, CML gadījumā biežāk novēroja 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. Kuņģa – zarnu trakta audzēju vietās var rasties kuņģa – zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa – zarnu trakta un audzēja asiņošana var būt smaga un dažkārt letāla. Visbiežāk ($\geq 10\%$ gadījumu) ziņotās šo zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības abu indikāciju gadījumā bija viegli izteikta slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, nogurums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visos pētījumos bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – periorbitālu un apakšējo ekstremitāšu tūska. Tomēr šīs tūskas retos gadījumos bijušas smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos preparātus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot imatiniba devu.

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

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūska un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūska vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidrums aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un lietojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi – izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē, ir iestājusies nāve. Pediatriskajos 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 definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Tabulā Nr. 1 ir minētas blakusparādības un to biežums.

1. tabula. Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti:</i>	Sēnīšu infekcija
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
<i>Bieži</i>	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofīlija, limfadenopātija
<i>Reti:</i>	Hemolītiska anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Anoreksija
<i>Retāk</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti</i>	Hiperkaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	Bezmiegs
<i>Retāk</i>	Depresija, samazināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
<i>Retāk</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska
<i>Reti</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo, troksnis ausīs, dzirdes zudums</i>
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti</i>	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ^{10*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulozi izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
<i>Nav zināmi</i>	Palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, tajā skaitā mialģija, artralģija, kaulu sāpes ⁹
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Avaskulāra nekroze/gūžas nekroze*, augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, biežāka urinēšana
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks <i>corpus luteum</i> /hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, drudzis, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūškurvī, savārgums

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

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

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

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Hematoloģija

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

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastātisku GIST par 3. un 4. smaguma pakāpes anēmiju ziņots attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. 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 neradās nevienam pacientam. Leikocītu (*White Blood Cells* - WBC) un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

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

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/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 ziņojumos ziņotais iznākums bija „stāvokļa uzlabošanās” vai „atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk.

Pieaugušo populācija

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

No 1800 līdz 3200 mg (līdz pat 3200 mg dienā 6 dienu laikā): 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 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 attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leukocītu skaits asinīs un radās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE01

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Imatinibs ir arī trombocītu augšanas faktora (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R tirozīnkināzes receptoru inhibitors, un inhibē PDF mediētos šūnu procesus. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes aktivācija saplūšanas ar dažādiem partnerolbaltumiem rezultātā vai būtiska PDGF ražošana. Imatinibs inhibē šūnu signālu pārvadi un šūnu proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

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

Trīs plaši, starptautiski, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi tika veikti, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) CML progresijas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozes vai CML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN). Ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta Ph⁺ CML, ir veikts viens, plašs, atklāts starptautisks daudzcentru nejaušināts III fāzes pētījums. Turklāt, divos I fāzes pētījumos un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

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

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē: šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem salīdzināja terapijas veidu, izmantojot imatinibu monoterapijas veidā un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kam reakcija uz terapiju izpalika (pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (*Complete haematological response* - CHR) izpaliek pēc 6 mēnešu ilgas terapijas, pieaug (*White Blood Cells* – WBC), 24 mēnešu laikā nav novērota nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija – MCyR), reakcija uz terapiju tika zaudēta (zūd CHR vai MCyR) vai novēroja smagu izvēlētā terapijas veida nepanesamību, tika atļauts pāriet uz citu terapijas veidu. Pacienti, kurus ārstēja ar imatinibu, saņēma 400 mg preparāta dienā. Pacienti, ko ārstēja ar IFN, subkutāni saņēma IFN mērķa devu – 5 MSV/m² dienā, kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, pa 553 katram ārstēšanas veidam. Sākotnējie slimnieku stāvokli raksturojošie parametri, salīdzinot abas terapijas grupas, bija labi balansēti. Vidējais vecums bija 51 gads (18–70 gadu intervālā), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. No pacientu skaita 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas vidējais pirmās rindas terapijas ilgums bija 82 un 8 mēneši attiecīgi imatiniba un IFN grupās. Vidējais otrās rindas terapijas ar imatinibu ilgums bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma par pirmās rindas zālēm imatinibu, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Primārais preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkts ir dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija ir definēta kā viena no sekojošām parādībām: progresija līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nesasniedz CHR, WBC daudzuma pieaugums,

neraugoties uz piemērotiem terapeitiskiem pasākumiem. Ievērojama citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības novērtēšana), laika posms līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkti. Dati par reakciju ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Reakcija nesen diagnosticētas CML pētījuma laikā (84 mēnešu dati)

(Labākā atbildes reakcija)	Imatinibs n=553	IFN + Ara-C n=553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR proporcija n (%) (56,6%)* [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%] [52,4%, 60,8%]	313
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga reakcija n (%) (23,3%)* [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%] [19,9%, 27,1%]	129
Pilnīgs CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļējs CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305=50,2%	
* p<0,001, Fišera tests		
** molekularās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem		
Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilgā vai ilgāka laika posma):		
Leikocītu skaits <10 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20%, nav ekstramedulāras ietekmes.		
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 atbildreakcijas biežums, nozīmīgas citoģenētiskās atbildreakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildreakcijas biežums pēc pirmās rindas terapijas tika aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildreakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas dienā. Aprēķinātais kopējais atbildreakciju daudzums pēc pirmās rindas terapijas ar imatinibu, lietojot šo metodi, attiecīgi uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem, kā arī attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

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

Aprēķinātais pacientu daudzums bez progresēšanas uz paasinājumu vai blastu krīzi pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks imatiniba grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5% pret 85,1% pacientu, p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums līdz paasinājuma fāzei vai blastu krīzei mazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātā dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc 84 mēnešiem bija 81,2% imatiniba grupā un 60,6% kontroles grupā (p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums 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 vispārējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90) pret 83,3% (80, 87) randomizētās imatiniba un IFN+Ara-C grupās ($p=0,073$, log-rindas tests). Šo laika līdz gadījumam iznākumu stipri ietekmē lielais terapijas maiņas biežums no IFN+Ara-C uz imatinibu. Imatiniba terapijas ietekme uz dzīvildzi nesniedz diagnosticētas CML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņoto imatiniba datu analīzē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n=325$) identiskā terapijas shēmā. Šai retrospektīvajā analīzē tika pierādīts Imatiniba pārkums pār IFN+Ara-C vispārējās dzīvildzes ziņā ($p<0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) imatiniba pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Pacientiem imatiniba grupā citoģenētiskās un molekulārās atbildreakcijas pakāpei bija skaidri redzama ietekme uz ilgstošiem iznākumiem. Tika aprēķināts, ka 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi pēc 84 mēnešiem, bet tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz smagāku CML pēc 84 mēnešiem ($p<0,001$ kopumā, $p=0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkripcijas samazinājumu vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā iespējama, ka neatkārtosies paasinājuma fāze/blastu krīzes, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rādītāji tika iegūti izvēloties par atskaites punktu 18-mēnešu periodu.

Šajā pētījumā bija pieļaujama 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, kam nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu blakusparādību procentuālais daudzums bija lielāks 40 pacientiem, kam devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n=551$). Biežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa palielināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu: ārstēja 532 pieaugušos, preparāta sākotnējā deva – 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacienti vidēji 14 mēnešus saņēma IFN terapiju ar 600 mg devām nedēļā. Visiem pacientiem slimība bija vēlīnā hroniskā fāzē, vidējais laiks kopš diagnozes – 32 mēneši. Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas pakāpe (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph⁺ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu iestājās nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas 53% pacientu bija pilnīga (apstiprināts 43% pacientu), skatīt 3. tabulu. Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimības paasinājuma fāze: pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie slimības akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, leikozes simptomu trūkums (piemēram, blastu klīrens no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu raksturlielumu atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanās hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģisku atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (skatīt 3. tabulu). Ir būtiski, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% pacientu (apstiprināts 16% pacientu). Pacientiem, kas saņēma 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā vidējā dzīvildze bez slimības progresijas pazīmēm un kopējā dzīvildze 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, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma (“iepriekš neārstētie” pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams lietot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu vai CML atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta 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%), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā vidējā dzīvildze iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

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

3. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem CML 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 Mieloīda blastu krīze ($n=260$)
	% pacientu (TI _{95%})		
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 (NEL)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (RTC)	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]
Daļēja	12%	7%	8%

¹Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilgā vai ilgāka laika posmā):

CHR: pētījums 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, trombocītu skaits < 450 x 10⁹/l, mielocīti + metamielocīti asinīs < 5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums < 20% un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 and 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10⁹/l, asinīs nav blastu, BM blastu daudzums < 5% un nav ekstramedulāru patoloģiju]

NEL kritēriji atbilst CHR, bet ANC ≥ 1 x 10⁹/l un trombocītu skaits ≥ 20 x 10⁹/l (tikai pētījumos Nr.0102 un 0109)

RTC < 15% BM un PB, < 30% blastu + promielocītu BM un PB, < 20% bazofilu PB, nav ekstramedulāru patoloģiju (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos Nr. 0102 un 0109).

BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis

²Citoģenētiskās 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 nākamo kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.

Pediatriiskie pacienti: kopumā 26 pediatriiskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar CML 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 (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² (n = 5), 340 mg/m² (n = 9), 440 (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielas imatiniba devas dienā. No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju - 77%.

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

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

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Jaundiagnostiķa Ph+ ALL: kontrolētā pētījumā (ADE10), salīdzinot imatinibu ar ķīmijterapijas indukciju, 55 neseni 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 glābjošā terapija 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 3. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma plānojumu, nenovēroja nekādas remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirības, 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 dzīvildzi bez slimības simptomiem (p=0,02).

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

4. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3., 4., 5. dienā; MTX 12 mg intratekāli 1. dienā
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 6.-7., 13.-16. dienā; VCR 1 mg i.v. 7. un 14. dienā; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h) 7., 8., 14. un 15. dienā; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) 1. dienā; Ara-C 60 mg/m ² i.v. 22.-25., 29.-32. dienā
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h) 1. un 15. dienā; 6-MP 25 mg/m ² iekšķīgi 1.-20. dienā
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-5. dienā; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-5. dienā
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² i.v. 1.-3., 15.-16. dienā; VCR 2 mg kopējā deva i.v. 1., 8., 15. un 22. dienā; CP 750 mg/m ² i.v. 1. un 8. dienā; Prednizons 60 mg/m ² iekšķīgi 1.-7., 15.-21. dienā; IDA 9 mg/m ² iekšķīgi 1.-28. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; Ara-C 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; Metilprednizolons 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā
Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h) 1.-4. dienā; Mitoksantrons 10 mg/m ² i.v. 3.-5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā; Metilprednizolons 40 mg intratekāli 1. dienā
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3.-5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; VCR 2 mg i.v. 6., 13. un 20. dienā; Daunorubicīns 45 mg/m ² i.v. 6.-7., 13.-14. dienā
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. un 46. dienā; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā; 6-MP 60 mg/m ² iekšķīgi 26.-46. dienā
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; vindesīns 3 mg/m ² i.v. 1. dienā; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā; etoposīds 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4.-

5. dienā; Ara-C 2 x 2 g/m² i.v. (3 h, q 12 h) 5. dienā

Pētījums AJP01

Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. dienā; Daunorubicīns 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-3. dienā; Vinkristīns 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. un 21. dienā; Prednizolons 60 mg/m ² /dienā iekšķīgi
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapija ar augstām devām MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā un Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2-3. dienā, 4 cikli
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. dienā; Prednizolons 60 mg/m ² iekšķīgi 1-5. dienā

Pētījums AUS01

Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD shēma: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1.-3. dienā; Vinkristīns 2 mg i.v. 4. un 11. dienā; Doksorubicīns 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. dienā; DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, alternatīva MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā; Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2.-3. dienā (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg i.v. katru mēnesi, 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg iekšķīgi 5 dienas mēnesī 13 mēnešus

Visas ārstēšanas shēmas ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.

Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotretsāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi

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

5. tabula Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Metotretsāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotretsāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja

Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1–4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu.

	Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

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

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

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL: lietojot imatinibu monoterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9% pilnīga), nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs - 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejamības programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamiem pacientiem 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 šīs indikācijas gadījumā ir ļoti ierobežota un pamatojas uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Nav kontrolētu klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos. 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 hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

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

Turklāt vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacientu ārstēja ar 400 mg imatiniba dienā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo

pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD slimniekiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinibu vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko patoloģiju izzušanu un saplūšanas transkripta samazināšanos vai izzušanu, nosakot ar RT-PCR. Hematoloģiskās atbildes reakcija un citoģenētiskās atbildes reakcijas saglabājās attiecīgi vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un 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 uzlabojumu.

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 100-1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā 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 vidējo novērošanas laiku 28 mēneši (13-67 mēnešu diapazonā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu darbības traucējumu uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmas, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa-zarnu trakta orgānu sistēmās.

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

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 pacientiem bija atbildes reakcija, 1 pacientam - pilnīga atbildes reakcija un 8 pacientiem - daļēja atbildes reakcija. Trīs pacientiem no tiem, kuriem bija daļēja atbildes reakcija, turpmāk tika izārstēti ar ķirurģisku terapiju. Vidējais ārstēšanas ilgums 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 vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. Pediatriksais pacients saņēma 400 mg/m²/dienā, ko vēlāk palielināja līdz 520 mg/m²/dienā. 5 pacientiem bija atbildes reakcija, 3 pacientiem - pilnīga atbildes reakcija un 2 pacientiem - daļēju atbildes reakcija. Vidējais ārstēšanas ilgums 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 tās gēna produktu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar DFSP nav veikti. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un lietotā imatiniba deva 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. Zāļu farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts 1. dienā un vai nu 7., vai 28. dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Novērota liela imatiniba plazmas AUC līmeņa mainība dažādiem pacientiem pēc iekšķīgas devas lietošanas. Lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, 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 uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiuurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC₅₀ 50 μM) un flukonazols (IC₅₀ 118 μM) 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 μmol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μmol/l - 4 μmol/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 μM), 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 ¹⁴C iezīmēta imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts fēcēs (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fēcēs), atlikusī daļa ir metabolīti.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas t_{1/2} bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota zāļu lietošana vienu reizi dienā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC pieaugums bija lineārs un proporcionāls devas lielumam devām robežās no 25 mg līdz 1 000 mg.

Atkārtotu devu gadījumā imatiniba (farmako)kinētika nemainās, un ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos zāļu akumulācija ir 1,5 - 2,5-kārtīga.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izkliedes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Tiek uzskatīts, 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., turpretim pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai kilogramos. Pacienta dzimums neietekmē imatiniba kinētiku.

Farmakokinētika bērniem

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

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

Orgānu darbības traucējumi

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja nelielu vai vidēju transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu līmeņa pazemināšanos. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas. Suņiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, hepatocelulāra 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 kanāliņu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa (*blood urea nitrogen –BUN*) un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Žurkām 13 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot ≥ 6 mg/kg lielas zāļu devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāziju bez pārmaiņām seruma vai urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

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

Pārbaudot *in vitro* baktēriju šūnu testā (*Ames tests*), zīdītāju šūnu testā (peļu limfomas tests), kā arī *in vivo* žurku mikrokodoliņu testā, imatinibam nebija genotoksiskas ietekmes. Pozitīvi imatiniba genotoksicitātes rezultāti ir iegūti *in vitro* zīdītāju šūnu testā ar Ķīnas kāmjū olnīcu audiem, pētot klastogenitāti (hromosomu aberācijas tests) metaboliskas aktivācijas apstākļos. Divi ražošanas procesa starpprodukti, kas atrodas arī galaproduktā, ir mutagēni (pēc *Ames* testa rezultātiem). Viens no šiem starpproduktiem pozitīvu mutagenitāti uzrāda arī peļu limfomas testā.

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

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

Imatinibs bija teratogēns žurkām, ievadot to organoģenēzes periodā ≥ 100 mg/kg devās, kas aptuveni atbilst maksimālajai klīniskajai devai cilvēkam - 800 mg/dienā, kas aprēķināta 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.

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc atnešanās) jauni mērķa orgāni netika identificēti attiecībā pret zināmajiem mērķa orgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vaģīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 līdz 2 reizes biežāk nekā vidēji pediatrikajā populācijā, 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, novēroja statistiski ticamu dzīvildzes samazināšanos tēviņiem, kas saņēma 60 mg/kg/dienā un mātītēm, kas saņēma ≥ 30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves vai

nonāvēšanas iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedera papillomas. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa, kas nesatur dziedzerus.

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

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

Neļaudabīgi 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.

Aktīvajai vielai imatinibam piemīt risks apkārtējai videi uzkrāties organismos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Hipromeloze 6 cps (E464)

Mikrokristāliska celuloze pH 102

Krospovidons

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze 6 cps (E464)

Talks (E553b)

Polietilēnglikols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PVdH/Al blisteri

24 mēneši.

Al/Al blisteri

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PVdH/Al blisteriem

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Al/Al blisteriem

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH/Al vai Al/Al blisteri

Iepakojumi, kas satur 20, 60, 120 vai 180 apvalkotās tabletes.

Turklāt Imatinib Accord 100 mg tabletes ir pieejamas PVH/PVDH/Al perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 vai 180x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

01-07-2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes:

Brūni oranžas, ovālas, abpusēji izliktas, apvalkotās tabletes ar iegravētu „IM” un „T2” dalījuma līnijas pretējās pusēs un gludu otru pusi.

Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinib Accord ir indicēts, lai ārstētu:

- pieaugušos un pediatrikos pacientus, kuriem nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph⁺) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta.
- pieaugušos un pediatrikos pacientus ar Ph⁺ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē, 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 mielodisplastisku/mieloproliferatīvu slimību (MDS/MPD), kas saistīta ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR) gēnu pārkārtošanos.
- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kam nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noteikta.

Imatiniba efektivitāti pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem ar CML pamato kopējās hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji, kā arī dzīvildze bez slimības progresēšanas, hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji Ph⁺ ALL, MDS/MPD gadījumā, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs HES/CEL gadījumā un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastātisku DFSP. 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 CML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku CML ieteicamā Imatib Accord deva ir 400 mg dienā. CML hronisko fāzi definē sekojoši kritēriji: blastu daudzums asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilu daudzums perifērajās asinīs <20%, trombocītu daudzums pārsniedz >100 x 10⁹/l.

Pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ieteicamā Imatib Accord deva ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāzi definē jebkurš no sekojošiem parametriem: blastu daudzums ≥15%, bet asinīs vai kaulu smadzenēs <30%, blastu un promielocītu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs < 30% (nodrošina <30% blastu), bazofilu daudzums perifērajās asinīs ≥20%, trombocītu daudzums neatkarīgi no terapijas <100 x 10⁹/l.

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits 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 citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Iespēju palielināt devu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem hroniskajā slimības fāzē vai no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem slimības akcelerācijas fāzē vai ar blastu krīzi iespējams 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 sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu deva palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas CML terapijai bērniem

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

Devas palielināšana no 340 mg/m² dienā uz 570 mg/m² dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var apsvērt bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ir 600 mg dienā. Hematoloģijas speciālistiem jānodrošina terapijas uzraudzība visos šīs slimības ārstēšanas posmos.

Terapijas režīms: pamatojoties uz esošajiem datiem, imatinibs uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošību, lietojot 600 mg/dienā devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un

uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar jaundiagnosticētu Ph+ALL. Imatiniba terapijas ilgums var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar imatinibu devusi labākus rezultātus.

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

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

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

Devas MDS/MPD terapijai

Ieteicamā Imatinib Accord 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 vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Ieteicamā Imatinib Accord deva pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ir 100 mg dienā.

Ja nav blakusparādību, šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja novērtējums liecina par nepietiekamu atbildreakciju uz terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas DFSP terapijai

Ieteicamā imatiniba 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 jeb 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 NAR, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz <2,5 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/m^2 līdz 260 mg/m^2 dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā.

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti daudzums <50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti daudzums ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
CML hroniskā fāze, MDS/MPD (sākotnējā deva – 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti daudzums <50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti

HES/CEL (deva 400 mg)		<p>daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu Imatinib Accord devu. - 300 mg
CML hroniskā fāze pediatriskiem pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti daudzums $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocīti daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju atsāk ar Imatinib Accord iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ un trombocīti $< 50 \times 10^9/l$, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu Imatinib Accord devu - , 260 mg/m².
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti daudzums $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord 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, Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg.
CML akcelerācijas fāze bērniem un blastu krīze pediatriskiem pacientiem (sākotnējā deva - 340 mg/m ²)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocīti daudzums $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocīti $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m².

DFSP (sākumdeva 800 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Imatinib Accord lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Terapiju atsākt ar Imatinib Accord devu 600 mg. 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANC <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtoti 1. punktu un atsākt terapiju ar mazāku Imatinib Accord devu - 400 mg.
ANC = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits. ^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas.		

Īpašas pacientu grupas

Aknu mazspēja: imatinibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Ja nav pietiekamas panesamības, 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: >ANR (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

ANR = normas augšējā robeža iestādē

ASAT = aspartāta aminotransferāze

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

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

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

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

Lietošanas veids

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

Pacientiem, kuri nespēj norīt apvalkotās tabletes, tabletes var izšķīdināt glāzē minerālūdens vai ābolu sulas. Nepieciešamo tablešu skaitu jāieliek atbilstošā dzēriena tilpumā (apmēram 50 ml 100 mg tabletei un 200 ml 400 mg tabletei) un jāsamaisa ar karoti. Suspensiju jāizlieto tūlīt pēc tabletes(-šu) pilnīgas izšķīdināšanas.

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

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

Hipotireoze

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

Hepatotoksicitāte

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

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

Šķidrums aizture

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

Pacienti ar sirds slimību

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

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

Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar mielodisplastisku/mieloproliferatīvu slimību (MDS/MPD), kas saistīta ar augstu eozinofilo leikocītu 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 noteikti. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un nosliece uz asiņošanu ir daļa no GIST klīniskās gaitas, visiem pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

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

B hepatīta reaktivācija

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

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

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem

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

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

Pediātriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aiztures gadījumiem bērniem un pirms pusaudžu vecuma bērniem, kuri lietoja ar imatinibu. Ilgstošas imatiniba terapijas ietekme uz bērnu augšanu ilgtermiņā nav zināma. Tādēļ ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga bērna augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

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

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), 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-∞) samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

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

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

In vitro imatinibs koncentrācijās, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot 400 mg imatiniba divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]), Lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem,

devas pielāgošana nav nepieciešama, tomēr ieteicams ievērot piesardzību, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

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

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

Pacientiem, kuriem veikta tireoīdektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba terapijas laikā, var samazināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Neklīniskajos standartpētījumos nekonstatēja ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma Imatinib Accord, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā ar Imatinib Accord 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 iespējamas 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 nevēlamu blakusparādību cēloņus.

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

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, bija līdzīgas. Salīdzinot ar GIST pacientiem, CML gadījumā biežāk novēroja 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. Kuņģa – zarnu trakta audzēju vietās var rasties kuņģa – zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa – zarnu trakta un audzēja asiņošana var būt smaga un dažkārt letāla. Visbiežāk ($\geq 10\%$ gadījumu) ziņotās šo zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības abu indikāciju gadījumā bija viegli izteikta slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, nogurums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visos pētījumos bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – periorbitālu un apakšējo ekstremitāšu tūska. Tomēr šīs tūskas retos gadījumos bijušas smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos preparātus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot imatiniba devu.

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

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūska un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūska vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidruma aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un lietojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi – izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē, ir iestājusies nāve. 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 definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Tabulā Nr. 1 ir minētas blakusparādības un to biežums.

1. tabula. Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti:</i>	Sēnīšu infekcija
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti:</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži:</i>	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
<i>Bieži:</i>	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
<i>Retāk:</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofīlija, limfadenopātija
<i>Reti:</i>	Hemolītiska anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži:</i>	Anoreksija
<i>Retāk:</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti:</i>	Hiperkaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži:</i>	Bezmiegs
<i>Retāk:</i>	Depresija, samazināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti:</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži:</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži:</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
<i>Retāk:</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti:</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži:</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk:</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulastūska
<i>Reti:</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk:</i>	<i>Vertigo, troksnis ausīs, dzirdes zudums</i>
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk:</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti:</i>	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži:</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk:</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	

<i>Bieži:</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk:</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti:</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ^{10*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži:</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži:</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk:</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti:</i>	Kolīts, ileuss, iekaisīga zarnu slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostošanās*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži:</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk:</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti:</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži:</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži:</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk:</i>	Pustulozi izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, ekfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi
<i>Reti:</i>	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 (AĢEP)
<i>Nav zināmi</i>	Palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>)*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži:</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, tajā skaitā mialģija, artralģija, kaulu sāpes ⁹
<i>Bieži:</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk:</i>	Locītavu un muskuļu stīvums
<i>Reti:</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Avaskulāra nekroze/gūžas nekroze*, augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk:</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk:</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti:</i>	Hemorāģisks <i>corpus luteum</i> /hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži:</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži:</i>	Vājums, drudzis, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūškurvī, savārgums
Izmeklējumi	

<i>Ļoti bieži:</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži:</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk:</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti:</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Par šī tipa reakcijām ziņots galvenokārt imatinība 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, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatinība iedarbību.

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

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Hematoloģija

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

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastātisku GIST par 3. un 4. smaguma pakāpes anēmiju ziņots attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. 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 neradās nevienam pacientam. Leikocītu (*White Blood Cells* - WBC) un neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

CML pacientiem novēroja izteiktu transamināžu ($< 5\%$) vai bilirubīna ($< 1\%$) līmeņa paaugstināšanos un to parasti novērsa, samazinot devu vai pārtraucot zāļu lietošanu (šo epizožu vidējais ilgums bija

aptuveni viena nedēļa). Aknu darbības laboratorisko rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca mazāk nekā 1% CML pacientu. GIST pacientiem (B2222 pētījums) 6,8% gadījumu novēroja 3. vai 4. pakāpes ALAT (alanīna aminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos un 4,8% gadījumu – 3. vai 4. pakāpes ASAT (aspartāta aminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos. Bilirubīna līmeņa pieaugums bija mazāks par 3%.

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

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

Pieaugušo populācija

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

No 1800 līdz 3200 mg (līdz pat 3200 mg dienā 6 dienu laikā): 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 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 attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leukocītu skaits asinīs un radās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša atbalstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulāras olbaltumvielas – tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē *Bcr-Abl* tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (CSF) receptoru, ko kodē

c-Kit protoonkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocitārā augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt šo receptoru kināžu aktivācijas mediētos procesus šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Imatinibs ir arī trombocītu augšanas faktora (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R tirozīnkināzes receptoru inhibitors, un inhibē PDF mediētos šūnu procesus. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes aktivācija saplūšanas ar dažādiem partnerolbaltumiem rezultātā vai būtiska PDGF ražošana. Imatinibs inhibē šūnu signālu pārvadi un šūnu proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

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

Trīs plaši, starptautiski, atklāti, nekontrolēti II fāzes pētījumi tika veikti, iesaistot pacientus ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) CML progresijas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozes vai CML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējas terapijas ar interferonu alfa (IFN). Ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta Ph⁺ CML, ir veikts viens, plašs, atklāts starptautisks daudzcentru nejaušināts III fāzes pētījums. Turklāt, divos I fāzes pētījumos (pacientiem ar CML vai akūtu Ph⁺ leikozi) un vienā II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

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

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē: šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem salīdzināja terapijas veidu, izmantojot imatinibu monoterapijas veidā un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kam reakcija uz terapiju izpalika (pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (*Complete haematological response* - CHR) izpaliek pēc 6 mēnešu ilgas terapijas, pieaug (*White Blood Cells* – WBC), 24 mēnešu laikā nav novērota nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija – MCyR), reakcija uz terapiju tika zaudēta (zūd CHR vai MCyR) vai novēroja smagu izvēlēto terapijas veida nepanesamību, tika atļauts pāriet uz citu terapijas veidu. Pacienti, kurus ārstēja ar imatinibu, saņēma 400 mg preparāta dienā. Pacienti, ko ārstēja ar IFN, subkutāni saņēma IFN mērķa devu – 5 MSV/m² dienā, kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, pa 553 katram ārstēšanas veidam. Sākotnējie slimnieku stāvokli raksturojošie parametri, salīdzinot abas terapijas grupas, bija labi balansēti. Vidējais vecums bija 51 gads (18–70 gadu intervālā), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. No pacientu skaita 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas vidējais pirmās rindas terapijas ilgums bija 82 un 8 mēneši attiecīgi imatiniba un IFN grupās. Vidējais otrās rindas terapijas ar imatinibu ilgums bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma par pirmās rindas zālēm imatinibu, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Primārais preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkts ir dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija ir definēta kā viena no sekojošām parādībām: progresija līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nenasniedz CHR, WBC daudzuma pieaugums, neraugoties uz piemērotiem terapeitiskiem pasākumiem. Ievērojama citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības

novērtēšana), laika posms līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkti. Dati par reakciju ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Reakcija nesēn diagnosticētas CML pētījuma laikā (84 mēnešu dati)

(Labākā atbildes reakcija)	Imatinibs n=553	IFN + Ara-C n=553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR proporcija n (%) (56,6%)* [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%] [52,4%, 60,8%]	313
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga reakcija n (%) (23,3%)* [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%] [19,9%, 27,1%]	129
Pilnīgs CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļējs CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305=50,2%	
* 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 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma):		
Leikocītu skaits <10 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20%, nav ekstramedulāras ietekmes.		
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 atbildreakcijas biežums, nozīmīgas citoģenētiskās atbildreakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildreakcijas biežums pēc pirmās rindas terapijas tika aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildreakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas dienā. Aprēķinātais kopējais atbildreakciju daudzums pēc pirmās rindas terapijas ar imatinibu, lietojot šo metodi, attiecīgi uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem, kā arī attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

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

Aprēķinātais pacientu daudzums bez progresēšanas uz paasinājumu vai blastu krīzi pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks imatiniba grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5% pret 85,1% pacientu, p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums līdz paasinājuma fāzei vai blastu krīzei mazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātā dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc 84 mēnešiem bija 81,2% imatiniba grupā un 60,6% kontroles grupā (p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums 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 vispārējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90) pret 83,3% (80, 87) randomizētās

imatiniba un IFN+Ara-C grupās ($p=0,073$, log-rindas tests). Šo laika līdz gadījumam iznākumu stipri ietekmē lielais terapijas maiņas biežums no IFN+Ara-C uz imatinibu. Imatiniba terapijas ietekme uz dzīvildzi nesniedz diagnosticētas CML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņoto imatiniba datu analizē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n=325$) identiskā terapijas shēmā. Šai retrospektīvajā analizē tika pierādīts Imatiniba pārākums pār IFN+Ara-C vispārējās dzīvildzes ziņā ($p<0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) imatiniba pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Pacientiem imatiniba grupā citoģenētiskās un molekulārās atbildreakcijas pakāpei bija skaidri redzama ietekme uz ilgstošiem iznākumiem. Tika aprēķināts, ka 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi pēc 84 mēnešiem, bet tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz smagāku CML pēc 84 mēnešiem ($p<0,001$ kopumā, $p=0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkripcijas samazinājumu vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā iespējama, ka neatkārtosies paasinājuma fāze/blastu krīzes, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rādītāji tika iegūti izvēloties par atskaites punktu 18-mēnešu periodu.

Šajā pētījumā bija pieļaujama 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, kam nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu blakusparādību procentuālais daudzums bija lielāks 40 pacientiem, kam devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n=551$). Biežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa palielināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu: ārstēja 532 pieaugušos, preparāta sākotnējā deva – 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacienti vidēji 14 mēnešus saņēma IFN terapiju ar 325 devu nedēļā. Visiem pacientiem slimība bija vēlīnā hroniskā fāzē, vidējais laiks kopš diagnozes – 32 mēneši. Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas pakāpe (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph⁺ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu iestājās nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas 53% pacientu bija pilnīga (apstiprināts 43% pacientu), skatīt 3. tabulu. Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimības paasinājuma fāze: pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie slimības akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, leikozes simptomu trūkums (piemēram, blastu klīrens no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu raksturlielumu atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanās hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģisku atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (skatīt 3. tabulu). Ir būtiski, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% pacientu (apstiprināts 16% pacientu). Pacientiem, kas saņēma 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā vidējā dzīvildze bez slimības progresijas pazīmēm un kopējā dzīvildze 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, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma (“iepriekš neārstētie” pacienti). Pirmajiem

37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams lietot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu vai CML atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta 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%), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā vidējā dzīvildze iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

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

3. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem CML 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 Mieloīda blastu krīze ($n=260$)
	% pacientu (TI _{95%})		
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹ Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR) Nav leikozes simptomu (NEL) Atgriešanās hroniskā fāzē (RTC)	95% (92,3–96,3) 95%	71% (65,3–77,2) 42%	31% (25,2–36,8) 8%
Nav leikozes simptomu (NEL)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (RTC)	Nav piemērojams	17%	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ² Pilnīga (Apstiprināta ³) [95% TI] Daļēja	65% (61,2–69,5) 53% (43%) [38,6–47,2] 12%	28% (22,0–33,9) 20% (16%) [11,3–21,0] 7%	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%

¹**Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma):**

CHR: pētījums 0110 [WBC < $10 \times 10^9/l$, trombocītu skaits < $450 \times 10^9/l$, mielocīti + metamielocīti asinīs < 5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums < 20% un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 and 0109 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$, trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$, asinīs nav blastu, BM blastu daudzums < 5% un nav ekstramedulāru patoloģiju]

NEL kritēriji atbilst CHR, bet ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits $\geq 20 \times 10^9/l$ (tikai pētījumos Nr.0102 un 0109)

RTC < 15% BM un PB, < 30% blastu + promielocītu BM un PB, < 20% bazofilu PB, nav ekstramedulāru patoloģiju (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos Nr. 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 nākamo kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.

Pediatrikskie pacienti: kopumā 26 pediatrikskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar CML 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 (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² (n = 5), 340 mg/m² (n = 9), 440 (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielas imatiniba devas dienā. No 9 pacientiem ar CML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju - 77%.

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

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

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Jaundiagnostiķeta Ph+ ALL: kontrolētā pētījumā (ADE10), salīdzinot imatinibu 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 glābjošā terapija 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 3. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma plānojumu, nenovēroja nekādas remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirības, 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 dzīvildzi bez slimības simptomiem (p=0,02).

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

4. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3., 4., 5. dienā; MTX 12 mg intratekāli 1. dienā
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 6.-7., 13.-16. dienā; VCR 1 mg i.v. 7. un 14. dienā;

	IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h) 7., 8., 14. un 15. dienā; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) 1. dienā; Ara-C 60 mg/m ² i.v. 22.-25., 29.-32. dienā
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h) 1. un 15. dienā; 6-MP 25 mg/m ² iekšķīgi 1.-20. dienā
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-5. dienā; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-5. dienā
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² i.v. 1.-3., 15.-16. dienā; VCR 2 mg kopējā deva i.v. 1., 8., 15. un 22. dienā; CP 750 mg/m ² i.v. 1. un 8. dienā; Prednizons 60 mg/m ² iekšķīgi 1.-7., 15.-21. dienā; IDA 9 mg/m ² iekšķīgi 1.-28. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; Ara-C 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā; Metilprednizolons 40 mg intratekāli 1., 8., 15. un 22. dienā
Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h) 1.-4. dienā; Mitoksantrons 10 mg/m ² i.v. 3.-5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā; Metilprednizolons 40 mg intratekāli 1. dienā
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3.-5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; VCR 2 mg i.v. 6., 13. un 20. dienā; Daunorubicīns 45 mg/m ² i.v. 6.-7., 13.-14. dienā
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. un 46. dienā; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā; 6-MP 60 mg/m ² iekšķīgi 26.-46. dienā
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.-5. dienā; vindesīns 3 mg/m ² i.v. 1. dienā; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā; etoposīds 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4.-5. dienā; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 5. dienā
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. dienā; Daunorubicīns 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.-3. dienā; Vinkristīns 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. un 21. dienā; Prednizolons 60 mg/m ² /dienā iekšķīgi
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapija ar augstām devām MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā un Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2-3. dienā, 4 cikli
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. dienā; Prednizolons 60 mg/m ² iekšķīgi 1-5. dienā
Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD shēma: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1.-3. dienā; Vinkristīns 2 mg i.v. 4. un 11. dienā; Doksorubicīns 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. dienā; DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, alternatīva MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā,

	Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2.-3. dienā (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg i.v. katru mēnesi, 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg iekšķīgi 5 dienas mēnesī 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: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

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

5. tabula Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

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

terapija 2 (3 nedēļas)	DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1-4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

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

Pētījums AIT07 bija daudzcentru, atvērta tipa, randomizēts II/III fāzes pētījums, kurā tika iekļauti 128 pacienti (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), un kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar

ķīmijterapiju. Drošuma dati no šī klīniskā pētījuma atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

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

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze par imatiniba lietošanu šīs indikācijas gadījumā ir ļoti ierobežota un pamatojas uz hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītājiem. Nav kontrolētu klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos. Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, lai novērtētu imatinību 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 hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

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

Turklāt vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacientu ārstēja ar 400 mg imatiniba dienā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD slimniekiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinību vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko patoloģiju izzušanu un saplūšanas transkripta samazināšanos vai izzušanu, nosakot ar RT-PCR. Hematoloģiskās atbildes reakcija un citoģenētiskās atbildes reakcijas saglabājās attiecīgi vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un 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 uzlabojumu.

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 100-1 000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi sasniedza CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā 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 vidējo novērošanas laiku 28 mēneši (13-67 mēnešu diapazonā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu darbības traucējumu uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmas, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa-zarnu trakta orgānu sistēmās.

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

DFSP klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā piedalījās 12 pacienti ar DFSP un kuri tika ārstēti ar imatiniba devu 800 mg dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastazējošs, lokāli recidivējošs pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīts par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārie efektivitātes pierādījumi pacientiem pamatojās uz objektīviem atbildes reakcijas raksturlielumiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, sekojoši tika veikta ķirurģiska slimības izārstēšana. Vidējais ārstēšanas laiks pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba devu dienā. Pediatrijas pacienta deva 400 mg/m²/dienā tika vēlāk palielināta uz 520 mg/m²/dienā. 5 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Vidējais ārstēšanas laiks publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem imatiniba lietotājiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tika novērota translokācija t(17:22)(q22;q13) vai tā gēna produkts.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar DFSP nav veikti. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un izmantotā 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. Zāļu farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts 1. dienā un vai nu 7., vai 28. dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Novērota liela imatiniba plazmas AUC līmeņa mainība dažādiem pacientiem pēc iekšķīgas devas lietošanas. Lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, 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 uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC₅₀ 50 μM) un flukonazols (IC₅₀ 118 μM) 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 μmol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μmol/l - 4 μmol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietotu zāļu CYP2D6 un CYP3A4/5 mediētā metabolisma inhibīcija. Imatinibs neietekmē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$), 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 ¹⁴C iezīmēta imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts fēcēs (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fēcēs), atlikusī daļa ir metabolīti.

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

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem CML pacientiem, novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izklijes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Tiek uzskatīts, 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., turpretim pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai kilogramos. Pacienta dzimums neietekmē imatiniba kinētiku.

Farmakokinētika bērniem

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

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

Orgānu darbības traucējumi

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja nelielu vai vidēju transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu līmeņa pazemināšanos. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas. Suņiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, hepatocelulāra 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 kanāliņu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa (*blood urea nitrogen* –BUN) un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Žurkām 13 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot ≥ 6 mg/kg lielas zāļu devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāziju bez pārmaiņām seruma vai urīna rādītājos. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportunistisko infekciju rādītājs.

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

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

klastogenitāti (hromosomu aberācijas tests) metaboliskas aktivācijas apstākļos. Divi ražošanas procesa starpprodukti, kas atrodas arī galaproduktā, ir mutagēni (pēc *Ames* testa rezultātiem). Viens no šiem starpproduktiem pozitīvu mutagenitāti uzrāda arī peļu limfomas testā.

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

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

Imatinibs bija teratogēns žurkām, ievadot to organoģenēzes periodā ≥ 100 mg/kg devās, kas aptuveni atbilst maksimālajai klīniskajai devai cilvēkam - 800 mg/dienā, kas aprēķināta 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.

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc atnešanās) jauni mērķa orgāni netika identificēti attiecībā pret zināmajiem mērķa orgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 līdz 2 reizes biežāk nekā vidēji pediatrikajā populācijā, 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, novēroja statistiski ticamu dzīvildzes samazināšanos tēviņiem, kas saņēma 60 mg/kg/dienā un mātītēm, kas saņēma ≥ 30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves vai nonāvēšanas iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedzera papillomas. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa, kas nesatur dziedzerus.

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

(atbilstoši AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, kuru lietojot nenovēroja iedarbību (*NOEL - no observed effect level*) bija 30 mg/kg dienā.

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

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

Aktīvajai vielai imatinibam piemīt risks apkārtējai videi uzkrāties organismos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Hipromeloze 6 cps (E464)

Mikrokristāliska celuloze pH 102

Krospovidons

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze 6 cps (E464)

Talks (E553b)

Polietilēnglikols

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PVH/PVdH/Al blisteri

24 mēneši.

Al/Al blisteri

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PVdH/Al blisteriem

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Al/Al blisteriem

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVdH/Al vai Al/Al blisteri

Iepakojumi, kas satur 10, 30 vai 90 apvalkotās tabletes.

Turklāt Imatinib Accord 400 mg tabletes ir pieejamas PVH/PVDH/Al perforētos vienas devas blisteru iepakojumos ar 30x1, 60x1 vai 90x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-016
EU/1/13/845/020-022

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

01-07-2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

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**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

Imatinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

120 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

30x1 apvalkotās tabletes

60x1 apvalkotās tabletes

90x1 apvalkotās tabletes

120x1 apvalkotās tabletes

180x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā noteicis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PVdH/Al blisteriem
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisters

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes
Imatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes

Imatinib

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

30x1 apvalkotās tabletes

60x1 apvalkotās tabletes

90x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā noteicis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVC/PVdC/Al blisteriem

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Accord 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisters

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes
Imatinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes

Imatinib Accord 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, 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, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Accord un kādam nolūkam to lieto

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

Imatinib Accord ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kuras gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloidajām 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, kuras gadījumā nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās asins šūnas (limfoblasti). Imatinib Accord nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Accord ir indicēts pieaugušiem:

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Accord lietošanas

Imatinib Accord Jums var nozīmēt tikai ārsts, kuram ir pieredze asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā.

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

Nelietojiet Imatinib Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imatinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Imatinib Accord un pastāstiet par to savam ārstam.**

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Accord 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 Accord 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 jebkurš no minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Accord lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

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

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

Bērni un pusaudži

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

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

Citas zāles un Imatinib Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), tai skaitā arī augu izcelsmes preparātus (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var ietekmēt Imatinib Accord iedarbību, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Accord iedarbību, pastiprinot Imatinib Accord izraisītās blakusparādības vai arī padarot Imatinib Accord lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Accord 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.

- Ja vien tas nav viennozīmīgi nepieciešams, grūtniecības laikā Imatinib Accord lietot nedrīkst, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku, lietojot Imatinib Accord grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Accord, nebarojiet bērnu ar krūti.
- Pacienti, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Accord lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot Imatinib Accord

Ārsts Jums ir nozīmējis Imatinib Accord, jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Accord var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

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

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

Cik daudz Imatinib Accord lietot

Lietošana pieaugušajiem

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

– Ja Jums ārstē CML:

Atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg, vai 600 mg:

- **400 mg**, ko lieto kā 4 tabletes pa 100 mg vai 1 tableti pa 400 mg vienu reizi dienā,
- **600 mg**, ko lieto kā 6 tabletes pa 100 mg vai 1 tableti pa 400 mg un 2 tabletes pa 100 mg **vienu** reizi dienā.

CML 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 pa 100 mg vai 2 tabletes pa 400 mg), Jums jālieto 4 tabletes pa 100 mg no rīta un 4 tabletes pa 100 mg vai 1 tablete pa 400 mg vakarā.

– Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:

sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 6 tabletes pa 100 mg vai vienu 400 mg tableti un 2 tabletes pa 100 mg **vienu** reizi dienā.

– Ja Jums ārstē MDS/MDP:

sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 tabletes pa 100 mg vai vienu 400 mg tableti **vienu** reizi dienā.

– Ja Jums ārstē HES/CEL:

sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto kā vienu 100 mg tableti **vienu** reizi dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko jālieto kā 4 x 100 mg tabletes vai vienu 400 mg tableti **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu ir atbildes reakcija uz terapiju.

– Ja Jums ārstē DFSP:

deva ir 800 mg dienā (kas jālieto kā 4 tabletes pa 100 mg vai vienu 400 mg tableti no rīta un 4 tabletes pa 100 mg vai vienu 400 mg tableti vakarā).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Kad un kā lietot Imatinib Accord

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

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

- lietojiet aptuveni 50 ml katrai 100 mg tabletei vai 200 ml katrai 400 mg tabletei;
- rūpīgi samaisiet glāzes saturu ar karoti, līdz tabletes ir pilnīgi izšķīdušas;
- tiklīdz tabletes ir izšķīdušas, nekavējoties izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt neliels daudzums izšķīdināto tablešu.

Cik ilgi jālieto Imatinib Accord

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

Ja esat lietojis Imatinib Accord vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Accord

- Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet 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 biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem) **un biežas** (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Imatinib Accord var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidrums aizturi).
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Imatinib Accord var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, tāpēc Jums vieglāk var rasties infekcijas.
- negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) **un retas** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirds darbības traucējumu pazīmes).

- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes).
- apdulluma sajūta, 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, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājuma 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 vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas traucējumu pazīmes, piemēram, asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšas krāsas urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- sāpes acīs vai redzes traucējumi, asiņošana acīs.
- sāpes gūžās vai apgrūtināta staigāšana.
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- pēkšņš ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- dzirdes traucējumi.
- muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- zilumu veidošanās.
- sāpes vēderā ar sliktu dūšu.
- muskuļu spazmas ar drudzi, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (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, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis un pazemināts fosfātu līmenis asinīs).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaši, izteikti izsitumi, slikta dūša, drudzis, palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits vai dzeltena ādas vai acu krāsa (dzeltē 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 jebkādas blakusparādības, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- galvassāpes vai nogurums.
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.
- izsitumi.
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes.
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Biežas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- reiboņi vai vājums.
- miega traucējumi (bezmiegs).
- izdalījumi no acīm, ko pavada 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 pēdu nejutīgums.
- čūlas mutē.
locītavu sāpes ar pietūkumu.
- sausa mute, sausa āda vai sausas acis.
- pazemināts vai paaugstināta ādas jutība.
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar 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 Accord

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā;
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes;
- PVH/PVdH/Al blisteriem
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Al/Al blisteriem
Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Nelietot, ja iepakojums bojāts vai redzamas atvēršanas pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Accord satur

- Aktīvā viela ir imatiniba mesilāts.
- Katra Imatinib Accord 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Katra Imatinib Accord 400 mg apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, krospovidons, hipromeloze 6 cps (E464), magnija stearāts un koloidāls bezūdens silīcija dioksīds. Tabletes apvalks ir veidots no hipromelozes 6

cps (E464), talka (E553b), polietilēnglikola, dzeltenā dzelzs oksīda (E 172) un sarkanā dzelzs oksīda (E 172).

Imatinib Accord ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes ir brūni oranžas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iegravētu „IM” un „T1” dalījuma līnijas pretējās pusēs un gludu otru pusi.

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes ir brūni oranžas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotās tabletes ar iegravētu „IM” un „T2” dalījuma līnijas pretējās pusēs un gludu otru pusi.

Imatinib Accord 100 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas iepakojumā pa 20, 60, 120 vai 180 tabletēm, taču tās var nebūt pieejamas jūsu valstī.

Turklāt Imatinib Accord 100 mg tabletes ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos (PVH/PVDH/Al) ar 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 vai 180x1 apvalkotām tabletēm.

Imatinib Accord 400 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas iepakojumā pa 10, 30 vai 90 tabletēm, taču tās var nebūt pieejamas jūsu valstī.

Turklāt Imatinib Accord 400 mg tabletes ir pieejamas perforētos vienas devas blisteru iepakojumos (PVH/PVDH/Al) ar 30x1, 60x1 vai 90x1 apvalkotām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

Ražotājs

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Lielbritānija

vai

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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