

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės
Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

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

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 12,518 mg laktozės monohidrato.

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

Vienoje kietojoje kapsulėje yra 50,072 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

„3“ dydžio kietosios kapsulės su oranžiniu korpusu ir dangteliu.

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

„00“ dydžio kietosios kapsulės su karamelės spalvos korpusu ir dangteliu.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib medac skirtas gydyti

- Pacientus vaikus, kuriems naujai diagnozuota *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl) teigiama (Ph+) lėtinė mieloleukemija (LML) ir kuriems kaulų čiulpų transplantacija nėra pirmiausiai pasirenkamas gydymas.
- Pacientus vaikus, kuriems yra Ph+ LML lėtinė fazė po nesėkmingo gydymo interferonu alfa arba akceleracijos fazė.
- Pacientus suaugusiuosius ir vaikus, kuriems yra Ph+ LML blastinė krizė.
- Pacientų suaugusiųjų ir vaikų naujai diagnozuotos *Philadelphia* chromosomai teigiamos ūminės limfocitinės leukemijos (Ph+ ŪLL) gydymui kartu su chemoterapija.
- Suaugusių pacientų recidyvavusios ar refrakterinės Ph+ ŪLL monoterapijai.
- Suaugusių pacientų mielodisplazines ar mieloproliferacines ligas (MDS/MPL), susijusias su trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) genų pakitimais.
- Suaugusių pacientų progresavusį hipereozinofilijos sindromą (HES) ir (arba) lėtinę eozinofilinę leukemiją (LEL) su FIP1L1-PDGFR α pokyčiu.

- Suaugusius pacientus, kuriems yra nerezekuotina išskilioji dermatofibrosarkoma (*dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP), ir suaugusius pacientus, kuriems yra pasikartojanti ir (arba) metastazavusi DFSP ir kurių negalima operuoti.

Imatinibo poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Pacientams suaugusiesiems ir vaikams imatinibo veiksmingumas grindžiamas bendru hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu ir išgyvenamumu be ligos progresavimo, kai yra LML, hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu, kai yra Ph+ ŪLL, MDS/MPL, hematologinio atsako dažniu, kai yra HES/LEL, objektyvaus atsako dažniu tarp suaugusių pacientų, sergančių nerezekuotina ir (arba) metastazavusia DFSP. Patirtis gydant imatinibu pacientus, sergančius MDS/MPL, susijusia su PDGFR geno pakitimais yra labai ribota (žr. 5.1 skyrių). Nėra kontroliuojamų tyrimų, įrodančių klinikinę naudą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, kai yra kuri nors iš šių ligų, išskyrus naujai diagnozuotą lėtinę LML fazę.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

400 mg ir didesnėms dozėms (žr. dozavimo rekomendacijas toliau) tiekiamos 400 mg kapsulės (nedalijamos).

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

Pacientams, kurie negali nuryti kapsulės (pvz., pacientams vaikams), jos turinį galima ištirpinti stiklinėje negazuoto mineralinio vandens ar obuolių sulčių.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

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

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

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

Dozavimas, kai yra pacientų vaikų LML

Pacientams vaikams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m^2). Kai yra lėtinė ir akceleracijos LML fazė, pacientams vaikams rekomenduojama $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). Akceleracijos fazė yra tarpinė fazė tarp lėtinės fazės ir blastinės krizės pradžios; ši fazė laikoma pirmuoju atsparumo gydymui pasireiškimu. Vaistinį preparatą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę dalyti į dvi dozes – vieną vartoti rytą, kitą – vakare. Dabartinės dozavimo rekomendacijos vadovaujasi mažų pacientų vaikų skaičiumi (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip gydyti jaunesnius negu 2 metų vaikus, patirties nėra.

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

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų Ph+ ŪLL

Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama imatinibo dozė yra 600 mg per parą. Visų fazių metu gydymui turi vadovauti patyrę hematologai, išmanantys šios ligos gydymo ypatumus.

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

Suaugusiems pacientams, kuriems yra recidyvas ar gydymui atspari Ph+ ŪLL, gydymas vien tik imatinibu po 600 mg per parą gali būti skiriamas, kol liga pradės progresuoti.

Dozavimas, kai yra vaikų Ph+ ŪLL

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

Dozavimas, kai yra suaugusių pacientų MDS/MPL

MDS ar MPL sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama imatinibo dozė yra 400 mg per parą.

Gydymo trukmė. Vienintelio klinikinio tyrimo, tęsiamo iki šiol, metu gydymas imatinibu buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių). Analizės metu gydymo trukmės mediana buvo 47 mėnesiai (24 dienos – 60 mėnesių).

Dozavimas, kai yra suaugusių pacientų HES/LEL

Rekomenduojama imatinibo dozė pacientams, sergantiems HES/LEL, yra 100 mg per parą. Galima didinti dozę nuo 100 mg iki 400 mg, jei nėra nepageidaujamų reakcijų į vaistą ir jeigu įvertinimas rodo nepakankamą atsaką į gydymą. Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui stebimas teigiamas poveikis.

Dozavimas suaugusiems pacientams, kuriems yra DFSP

Rekomenduojama imatinibo dozė pacientams, kuriems yra DFSP, yra 800 mg per parą.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamų reakcijų visoms pacientų suaugusiųjų ir vaikų indikacijoms *Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos*

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

Jei bilirubino koncentracija yra > 3 kartus didesnė už nustatytą viršutinę normos ribą (NVNR) ar kepenų transaminazių koncentracija > 5 kartus didesnė už NVNR, imatinibo negalima vartoti, kol bilirubino koncentracija sumažėja iki < 1,5 karto didesnės už NVNR ir transaminazių koncentracija – iki < 2,5 karto didesnės už NVNR. Gydymą galima tęsti sumažinta imatinibo paros doze.

Suaugusiems dozę reikia sumažinti nuo 400 mg iki 300 mg arba nuo 600 mg iki 400 mg, ar nuo 800 mg iki 600 mg, o pacientams vaikams nuo 340 mg/m² per parą iki 260 mg/m² per parą.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

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

Dozės korekcija, kai yra neutropenija ir trombocitopenija:

Terapinė indikacija	Toksinis poveikis – neutropenija ir trombocitopenija	Dozavimo koregavimas
HES/LEL (pradinė dozė – 100 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant sunkiai nepageidaujamai reakcijai).
Lėtinė LML, MDS/ MPL fazė (pradinė dozė – 400 mg) HES/LEL (400 mg dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant sunkiai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 300 mg doze.
Vaikų lėtinė LML fazė (340 mg/m ² dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant sunkiai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 260 mg/m ² doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė ir Ph+ ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 400 mg. 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 300 mg. 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevertoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 20 x 10 ⁹ /l, paskui gydymą atnaujinti 300 mg doze.

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

Specialios populiacijos

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

Imatinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL, klinikiniais tyrimais neištirti. Turimi paskelbti duomenys apibendrinti 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

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

Kepenų funkcijos sutrikimų klasifikacija:

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

VNR = viršutinė normos riba institucijoje

AST = aspartataminotransferazė

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

Senyvi žmonės. Senyvų žmonių imatinibo farmakokinetika nebuvo tirta. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 20 % 65 metų ir vyresnių pacientų, metu reikšmingų, su amžiumi susijusių farmakokinetikos skirtumų nestebėta. Senyviems žmonėms specifinių dozavimo rekomendacijų nereikia.

Vartojimo metodas

Paskirtą dozę reikia išgerti valgio metu, užgeriant didele stikline vandens, kad būtų sumažinta virškinimo trakto dirginimo rizika. 400 mg ar 600 mg dozę reikia vartoti kartą per parą, 800 mg paros dozę reikia vartoti po 400 mg du kartus per parą, ryte ir vakare.

Pacientams, kurie negali nuryti plėvele dengtos tabletės, tabletę galima ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai imatinibo vartojama kartu su kitais vaistiniais preparatais, yra vaistinių preparatų sąveikos galimybė. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibo vartojama kartu su pgrroteazės inhibitoriais, priešgrybeliniais azolo dariniais, tam tikrais makrolidais (žr. 4.5 skyrių), CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platuma (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfentaniliu, terfenadinu, borteomibu, docetakseliu, chinidinu), arba varfarinu ir kitais kumarino junginiais) (žr. 4.5 skyrių).

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

Hipotiroidizmas

Pastebėta klinikinių hipotiroidizmo atvejų pacientams, kuriems atlikta tiroidektomija ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu (žr. 4.5 skyrių). Būtina stebėti tokių pacientų skyd liaukės veiklą skatinančio hormono (TSH) koncentraciją.

Toksinis poveikis kepenims

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

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

Hepatito B reaktyvacija

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

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

Skysčių susilaikymas

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

Pacientai, sergantys širdies ligomis

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

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

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

Kraujavimas iš virškinimo trakto

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

Auglio irimo sindromas

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

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

Laboratoriniai tyrimai

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

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

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

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

Vaikų populiacija

Gauta pranešimų apie augimo sulėtėjimą jaunesniems kaip 12 metų vaikams, vartojusiems imatinibą. LML sergančių vaikų populiacijoje, atlikto stebėjimo tyrimo duomenimis, buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas (bet neaiškios klinikinės reikšmės) ūgio standartinio nuokrypio balų medianos sumažėjimas po 12 ir 24 gydymo mėnesių dvejuose mažuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo lytinio brendimo ar lyties. Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

Laktozė

Imatinib medac sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Veikliosios medžiagos, kurios gali didinti imatinibo koncentraciją plazmoje

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

Veikliosios medžiagos, kurios gali mažinti imatinibo koncentraciją plazmoje

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

sumažėjo 73 %. Reikia vengti imatinibą vartoti kartu su rifampicinu ar kitais stipriais CYP3A4 induktoriais.

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti imatinibas

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

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

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

In vitro imatinibas slopina paracetamolio O-gliukuroninimą, kai K_i vertė yra 58,5 mikromol/l. Po vartojimo imatinibo 400 mg ir paracetamolio 1 000 mg *in vivo* tokio slopinimo nenustatyta. Dėl didesnių imatinibo ir paracetamolio dozių vartojimo tyrimų neatlikta.

Todėl reikia atsargiai kartu vartoti dideles imatinibo ir paracetamolio dozes.

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

Yra klinikinės patirties kartu skiriant imatinibą ir chemoterapiją pacientams, sergantiems Ph^+ ŪLL (žr. 5.1 skyrių), bet imatinibo sąveika su įvairių chemoterapijos režimų vaistais nėra gerai aprašyta. Imatinibo sukiamų nepageidaujamų reiškinių, pvz., hepatotoksiškumo, kaulų čiulpų supresijos arba kitų, gali daugėti, ir pranešta, kad kartu vartojant L-asparaginazės, gali padidėti hepatotoksiškumas (žr. 4.8 skyrių). Todėl, kartu su imatinibu vartojant kitų chemoterapinių preparatų, reikia specialių atsargumo priemonių.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie Imatinib medac vartojusioms moterims pasireiškusius spontaninių abortų atvejus ir įgimtas kūdikių anomalijas. Tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), todėl galimas pavojus vaisiui nežinomas. Imatinibo nėštumo metu vartoti negalima,

išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Nėščiają, kuriai skiriama vaistinio preparato, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

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

Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų, imatinibą skiriant pacientams, taigi vaistinio preparato poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo neištirtas. Imatinibu gydomiems pacientams, kuriems neramu dėl poveikio vaisingumui, reikia pasitarti su gydytoju.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

Klinikinių LML tyrimų metu dėl nepageidaujamų su vaistiniu preparatu susijusių reakcijų vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti 2,4 % pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota liga, 4 % pacientų, kuriems buvo vėlyvoji lėtinė ligos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu, 4 % – kuriems buvo akceleracijos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu ir 5 % – kuriems buvo blastinė krizė po nesėkmingo gydymo interferonu. VTSN tyrimų metu dėl imatinibo sukeltų nepageidaujamų reakcijų vaistinių preparatų teko nutraukti 4 % pacientų.

Visomis minėtomis ligomis sergantiems pacientams nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus dvi išimtis. Sergant LML dažniau nei sergant VTSN stebėta mielosupresija, galinti priklausyti nuo esančios ligos. Klinikinio tyrimo duomenimis, iš jame dalyvavusių pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, 7 (5 %) pacientams buvo: 3–4 laipsnio pagal bendruosius toksiškumo kriterijus (CTC) kraujavimas iš virškinimo trakto (3 pacientams), vidunavikinis kraujavimas (3 pacientams) ar abu požymiai (1 pacientui). Virškinimo trakte galėjo kraujuoti iš navikų (žr. 4.4 skyrių). Kraujavimas iš virškinimo trakto ar naviko gali būti sunkus ir kartais – mirtinas. Dažniausios ($\geq 10\%$) su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, raumenų mėšlungis ir bėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau retai šios edemos buvo sunkios, jas galima koreguoti diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibą kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, stebėtas laikinas toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs transaminazių aktyvumo padidėjimu ir hiperbilirubinemija. Atsižvelgiant į ribotus saugumo duomenis, iki šiol vaikams pasireiškusį nepageidaujamų reiškinių pobūdis atitinka žinomus saugumo savybių duomenis

Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems. Duomenys apie saugumo savybes Ph+ ŪLL sergantiems vaikams yra labai riboti, vis dėlto naujų nerimą keliančių saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Įvairios nepageidaujamos reakcijos, pvz., skystis pleuros ertmėje, ascitas, plaučių edema ar greitai didėjantis kūno svoris su paviršine edema ar be jos, gali būti bendrai vadinamos „skysčių susilaikymu“. Šias reakcijas galima gydyti laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą ir diuretikais, ir kitomis tinkamomis pagalbos priemonėmis. Tačiau kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios ir grėsti gyvybei. Keli pacientai, kuriems buvo blastinė krizė, mirė. Jų ligos istorija buvo sudėtinė: skystis pleuros ertmėje, stazinis širdies nepakankamumas ir inkstų nepakankamumas.

Vaikų klinikinių tyrimų metu ypatingų saugumo reiškinių nenustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

1 lentelėje išvardintos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimo.

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Nedažnos:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nosiaryklės uždegimas, pneumonija¹, sinusitas, puriojo ląstelių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas, sepsis</i>
<i>Retos:</i>	<i>Grybelinė infekcija</i>
<i>Dažnis nežinomas:</i>	<i>Hepatito B reaktyvacija*</i>
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
<i>Retos:</i>	<i>Auglio irimo sindromas</i>
<i>Dažnis nežinomas:</i>	<i>Naviko kraujosruva/naviko nekrozė*</i>
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Dažnis nežinomas:</i>	<i>Anafilaksinis šokas*</i>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	<i>Neutropenija, trombocitopenija, anemija</i>
<i>Dažnos:</i>	<i>Pancitopenija, febrili neutropenija</i>
<i>Nedažnos:</i>	<i>Trombocitemija, limfopenija, kaulų čiulpų slopinimas, eozinofilija, limfadenopatija</i>
<i>Retos:</i>	<i>Hemolizinė anemija</i>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	<i>Anoreksija</i>
<i>Nedažnos:</i>	<i>Hipokalemija, padidėjęs apetitas, hipofosfatemija, sumažėjęs apetitas, dehidracija, podagra, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija</i>
<i>Retos:</i>	<i>Hiperkalemija, hipomagnemija</i>
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	<i>Nemiga</i>
<i>Nedažnos:</i>	<i>Depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nerimas</i>
<i>Retos:</i>	<i>Sumišimo būklė</i>
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	<i>Galvos skausmas²</i>

<i>Dažnos:</i>	Galvos svaigimas, parestezija, sutrikęs skonio jautimas, hipoestezija
<i>Nedažnos:</i>	Migrena, mieguistumas, sinkopė, periferinė neuropatija, atminties sutrikimai, išialgija, neramių kojų sindromas, tremoras, smegenų kraujosruvos
<i>Retos:</i>	Padidėjęs intrakranijinis spaudimas, traukuliai, regos nervo uždegimas
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Smegenų edema*
Akių sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Akių vokų edema, padidėjęs ašarojimas, junginės kraujosruvos, konjunktyvitas, akių sausmė, neryškus matymas
<i>Nedažnos:</i>	Akių dirginimas, akių skausmas, akiduobės edema, odenos kraujosruvos, tinklainės kraujosruvos, blefaritas, geltonosios dėmės edema
<i>Retos:</i>	Katarakta, glaukoma, regos nervo disko edema
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Stiklakūnio kraujosruva*
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Svaigulys, užimas ausyse, apkurimas
Širdies sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Stiprus ir greitas širdies plakimas, tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas ³ , plaučių edema
<i>Retos:</i>	Aritmija, prieširdžių virpėjimas, širdies sustojimas, miokardo infarktas, krūtinės angina, skystis perikarde
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Perikarditas*, širdies tamponada*
Kraujagyslių sutrikimai⁴	
<i>Dažnos:</i>	Raudonis, hemoragija
<i>Nedažnos:</i>	Hipertenzija, hematoma, subdurinė hematoma, periferinis šalimas, hipotenzija, Reino fenomenas
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Trombozė/embolija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys
<i>Nedažnos:</i>	Skystis pleuros ertmėje ⁵ , ryklės ir gerklų skausmas, faringitas
<i>Retos:</i>	Pleuritinis skausmas, plaučių fibrozė, plaučių hipertenzija, kraujavimas iš plaučių
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Ūminis kvėpavimo nepakankamumas ¹¹ *, intersticinė plaučių liga*
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, dispepsija, pilvo skausmas ⁶
<i>Dažnos:</i>	Dujų susikaupimas žarnyne, pilvo pūtimas, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastritas
<i>Nedažnos:</i>	Stomatitas, burnos išopėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ , raugulys, melena, ezofagitas, ascitas, skrandžio opa, hematemezė, lūpos uždegimas, disfagija, pankreatitas
<i>Retos:</i>	Kolitas, žarnų nepraeinamumas, uždegiminė žarnų liga
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Žarnų nepraeinamumas/žarnų obstrukcija*, virškinimo trakto perforacija*, divertikulitas*, priedauro kraujagyslių išsiplėtimas (GAVE)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Dažnos:</i>	Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija
<i>Nedažnos:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitas, gelta
<i>Retos:</i>	Kepenų nepakankamumas ⁸ , kepenų nekrozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Edema apie akis, dermatitas/egzema/bėrimas
<i>Dažnos:</i>	Niežulys, veido edema, sausa oda, eritema, alopecija, naktinis prakaitavimas, fotosensibilizacijos reakcija
<i>Nedažnos:</i>	Pustulinis bėrimas, sumušimas, padidėjęs prakaitavimas, dilgėlinė, ekchimozė, padidėjęs polinkis į mėlynas, sumažėjęs plaukuotumas, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis dermatitas, nagų lūžinėjimas, folikulitas, petechijos, psoriazė, purpura, odos hiperpigmentacija, pūslinis bėrimas
<i>Retos:</i>	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (<i>Sweet</i> sindromas), nagų spalvos

	pakitimas, angioneurozinė edema, pūslelinis bėrimas, daugiaformė eritema, leukocitoklastinis vaskulitas, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas*, lichenoidinė keratozė*, plokščioji kerpligė*, toksinė epidermio nekrolizė*, medikamentinis išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (<i>DRESS</i>)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Raumenų spazmas ir mėšlungis, skeleto ir raumenų skausmas, taip pat mialgija ⁹ , artralgija, kaulų skausmas ¹⁰
<i>Dažnos:</i>	Sąnarių tinimas
<i>Nedažnos:</i>	Sąnarių ir raumenų sąstingis
<i>Retos:</i>	Raumenų silpnumas, artritas, rbdomiolizė ar miopatiija
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Nevaskulinė nekrozė/šlaunikaulio galvutės nekrozė*, vaikų augimo sulėtėjimas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Inkstų skausmas, hematurija, ūminis inkstų nepakankamumas, padažnėjęs šlapinimasis
<i>Dažnis nežinomas:</i>	Lėtinis inkstų nepakankamumas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
<i>Nedažnos:</i>	Ginekomastija, erekcijos sutrikimas, menoragija, menstruacijų ciklo sutrikimas, lytinė disfunkcija, spenelio skausmas, krūtų padidėjimas, kapšelio edema
<i>Retos:</i>	Geltonkūnio hemoragija ar hemoraginė kiaušidžių cista
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Skysčių susilaikymas ir edema, nuovargis
<i>Dažnos:</i>	Silpnumas, karščiavimas, odos vandenė, šaltkrėtis, sąstingis
<i>Nedažnos:</i>	Skausmas krūtinėje, bloga savijauta
Tyrimai	
<i>Labai dažnos:</i>	Padidėjęs kūno svoris
<i>Dažnos:</i>	Sumažėjęs kūno svoris
<i>Nedažnos:</i>	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinofosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi laktatdehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje
<i>Retos:</i>	Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje

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

1) Pneumonija dažniausiai registruota pacientams, kuriems buvo transformuota LML, ir pacientams, kuriems buvo VTSN. Transformuota LML yra ligos stadija po ligos progresavimo iš lėtinės fazės į akceleracijos fazę (AF) arba blastinę krizę (BK).

2) Galvos skausmas dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN.

3) Vertinant pagal pacientų metus (angl. *patient-years*), kardiologiniai reiškiniai, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, dažniau stebėti pacientams, kuriems buvo transformuota LML, nei pacientams, sergantiems lėtine LML.

4) Raudonis dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo VTSN, o kraujavimas (hematoma, hemoragija) – pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK).

5) Skystis pleuros ertmėje dažniau registruotas pacientams, kuriems buvo VTSN, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK), nei pacientams, sergantiems lėtine LML.

6+7) Pilvo skausmas ir kraujavimas iš virškinimo trakto dažniausiai stebėtas pacientams, kuriems buvo VTSN.

- 8) Registruoti keli mirtini kepenų nepakankamumo ir kepenų nekrozės atvejai.
- 9) Po imatinibo registracijos, gauta pranešimų apie skeleto ir raumenų skausmo atvejus pacientams, kurie pastebėti gydymo imatinibu metu arba po jo vartojimo nutraukimo.
- 10) Skeleto ir raumenų skausmas bei susiję reiškiniai dažniau stebėti pacientams, sergantiems LML, nei pacientams, kuriems buvo VTSN.
- 11) Buvo praneštas apie mirties atvejus pacientams, kuriems yra progresavusi liga, sunkių infekcijų, sunki neutropenija ir kitų sunkių gretutinių ligų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

Pakitę laboratorinių testų rezultatai

Hematologija

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

Tarp pacientų vaikų, sergančių LML, dažniausiai stebėtas toksinis poveikis buvo III-IV laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Paprastai jos pasireiškė per pirmus gydymo mėnesius.

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

Biochemija

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

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Didesnės dozės nei rekomenduojama terapinė dozė vartojimo patirties yra nedaug. Spontaniškai ir literatūros šaltiniuose pranešta apie pavienius imatinibo perdozavimo atvejus.

Perdozavusį vaistinio preparato pacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė „pagerėjo“ arba jie „pasveiko“. Perdozavus skirtingų vaistinio preparato dozių, pranešta apie pasireiškusius toliau išvardytus reiškinius.

Suaugusiųjų populiacija

Išgėrus 1 200 mg – 1 600 mg dozę (vartojimo trukmė buvo nuo 1 iki 10 dienų), pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas, bėrimas, eritema, edema, patinimas, nuovargis, raumenų spazmai, trombocitopenija, pancitopenija, pilvo skausmas, galvos skausmas, sumažėjęs apetitas.

Išgėrus 1 800 mg – 3 200 mg dozę (daugiausia po 3 200 mg per parą 6 dienas), pasireiškė silpnumas, raumenų skausmas, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi bilirubino koncentracija, virškinimo trakto skausmas.

Išgėrus 6 400 mg (vienkartinę dozę), literatūros šaltiniuose pranešta apie vieną tokį atvejį, kai vienam pacientui pasireiškė pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, veido patinimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius kraujyje, padidėjusi transaminazių koncentracija.

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

Vaikų populiacija

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – baltymų kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE01

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Imatinibas yra baltymų kinazės inhibitorius, kuris *in vitro*, ląstelės lygmenyje ir *in vivo* stipriai slopina Bcr-Abl tirozinkinazę. Junginys selektyviai slopina proliferaciją ir indukuoja apoptozę Bcr-Abl teigiamose ląstelių eilėse, taip pat šviežiose leukeminėse ląstelėse, gautose iš *Philadelphia* chromosomai teigiamų LML ir ŪLL sergančių pacientų.

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

Imatinibas taip pat yra trombocitų kilmės augimo faktoriaus (PDGF) tirozinkinazių receptorių, PDGFR, kamieninių ląstelių faktoriaus (SCF), c-Kit inhibitorius. Jis slopina PDGF ir SCF medijuojamus ląstelių procesus. MDS/MPL, HES/LEL ir DFSP patogenezėje svarbus PDGF receptorių ar Abl baltymų kinazės aktyvavimas, kurį gali skatinti junginys su įvairiais baltymais ar PDGF gamyba.

Imatinibas slopina sutrikusio PDGFR ir Abl kinazės aktyvumo sukeltą signalo perdavimą ir ląstelių dauginimąsi.

Klinikiniai lėtinės mieloleukemijos tyrimai

Imatinibo veiksmingumas nustatomas pagal bendrą hematologinio ir citogenetinio atsako dažnį ir išgyvenamumą be ligos progresavimo. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, įrodančių klinikinę naudą, t. y., nuo ligos priklausomų simptomų išnykimą ar pailgėjusį išgyvenamumą, neatlikta.

Atliktas didelis tarptautinis, atviras, nekontroliuojamas II fazės tyrimas pacientams, kuriems buvo *Philadelphia* chromosomai teigiamos (Ph+) LML blastinės krizės fazė. 38 % klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų buvo ≥ 60 metų ir 12 % – ≥ 70 metų.

Be to, pacientai vaikai buvo gydomi dviejų I fazės tyrimų ir vieno II fazės tyrimo metu.

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

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

2 lentelė LML tyrimo tarp suaugusiųjų atsakas

	Tyrimas 0102 38 mėnesių duomenys Mieloblastinė krizė (n = 260)
	% pacientų (PI ₉₅ %)
Hematologinis atsakas ¹	31 % (25,2–36,8)
Visiškas hematologinis atsakas (VHA)	8 %
Išnykusi leukemija (IL)	5 %
Grįžimas į lėtinę fazę (GLF)	18 %
Didysis citogenetinis atsakas ²	15 % (11,2–20,4)
Visiškas (Patvirtintas ³) [95 % PI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Dalinis	8 %
<p>¹ Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai turi būti patvirtinti po ≥ 4 savaitių): VHA: Tyrime 0102 [ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų $\geq 100 \times 10^9/l$, nėra blastų kraujyje, blastų < 5 % kaulų čiulpuose, nėra ekstramedulinės ligos] IL: Tokie pat kriterijai kaip VHA, bet ANS $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 20 \times 10^9/l$ GLF: < 15 % blastų KČ ir PK, < 30 % blastų+promielocitų KČ ir PK, < 20 % bazofilų PK, nėra kitos, išskyrus blužnies ir kepenų, ekstramedulinės ligos. KČ = kaulų čiulpai, PK = periferinis kraujas</p> <p>² Citogenetinio atsako kriterijai: Didįjį atsaką sudaro visiškas ir dalinis atsakas: visiškas (0 % Ph+ metafazių), dalinis (1–35 %)</p>	

³ Visiškas citogenetinis atsakas patvirtinamas antrą kartą citogenetiškai vertinant kaulų čiulpus praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirminio kaulų čiulpų tyrimo.

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

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

II fazės atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas, sergantis naujai diagnozuota ir negydyta lėtinės fazės LML. Pacientai buvo gydomi imatinibo 340 mg/m² per parą doze be pertraukų, nes nebuvo dozės ribojančio toksinio poveikio. Gydytas imatinibu sukėlė greitą atsaką tarp vaikų, sergančių naujai diagnozuota LML, su 78 % VHA po 8 gydymo savaitių. Kartu su dideliu VHA dažniu pasiektas 65 % visiškas citogenetinis atsakas (CCyR), kuris lygintinas su suaugusiųjų duomenimis. Be to, buvo stebimas 16 % dalinis citogenetinis atsakas (PCyR), kai MCyR dažnis – 81 %. Daugumai CCyR pasiekusių pacientų CCyR pasireiškė tarp 3 ir 10 mėnesių, o laiko iki atsako mediana, apskaičiuota remiantis *Kaplan-Meier* metodu, buvo 5,6 mėnesio.

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

Klinikiniai Ph+ ŪLL tyrimai

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

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

3 lentelė Chemoterapijos gydymas, taikomas kartu su imatinibu

ADE10 tyrimas	
----------------------	--

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

	6-MP 60 mg/m ² per burną, 26-46 dienas
Konsoliduojantis gydymas	DEX 10 mg/m ² per burną, 1-5 dienas; Vindezinas 3 mg/m ² i.v., 1 diena; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 diena; Etopozidas 250 mg/m ² i.v. (1 valanda) 4-5 dienas; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 valandos, kas 12 valandų), 5 diena
AJP01 tyrimas	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 valandos), 1 diena; Daunorubicinas 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-3 dienas; Vinkristinas 1,3 mg/m ² i.v., 1, 8, 15, 21 diena; Prednizolonas 60 mg/m ² /per parą per burną
Konsoliduojantis gydymas	Pakaitinis chemoterapijos kursas: didelės dozės chemoterapija su MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 diena, ir Ara-C 2 g/m ² i.v. (kas 12 valandų), 2-3 diena, 4 kursas
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1 diena; Prednizolonas 60 mg/m ² , 1-5 dienas
AUS01 tyrimas	
Pradinis- konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m ² i.v. (3 valandos, kas 12 valandų), 1-3 dienas; Vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11 diena; Doksorubicinas 50 mg/m ² i.v. (24 valandos), 4 diena; DEX 40 mg/per parą 1-4 dienas ir 11-14 dienas, keičiamas MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 diena, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 valandos, kas 12 valandų), 2-3 diena (iš viso 8 kursai)
Palaikomasis gydymas	VCR 2 mg i.v. kas mėnesį 13 mėnesių; Prednizolonas po 200 mg per burną, 5 dienas per mėnesį 13 mėnesių
Visi gydymo režimai taikomi vartojant steroidų CNS ligų profilaktikai.	
Ara-C: citozino arabinozidas; CP: ciklofosfamidai; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną	

Vaikai ir paaugliai: Į atvirąjį, daugiacentrį, nuoseklių kohortų, ne atsitiktinių imčių, III fazės klinikinį tyrimą I2301 buvo įtraukta iš viso 93 vaikai, paaugliai ir jauni suaugę pacientai (nuo 1 iki 22 metų), kurie sirgo Ph+ ŪLL. Šio tyrimo metu pacientams po indukcinio gydymo buvo skiriamas imatinibas (po 340 mg/m² per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinibas buvo skiriamas netolygiai, skirtingose kohortose vaistinio preparato buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinibu (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinibo dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinibu kasdien nuo pat chemoterapijos kursų pradžios, 5-osios kohortos pacientų (n = 50) 4 metų trukmės išgyvenamumo be

recidyvų (angl. *event-free survival – EFS*) rodiklis pagerėjo, lyginant su istoriniais duomenimis ($n = 120$), kai pastaruoju atveju pacientams buvo skiriama standartinė chemoterapija be imatinibo (atitinkamai 69,6 %, lyginant su 31,6 %). Tikėtinas 4 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodiklis 5-osios kohortos pacientams buvo 83,6 %, lyginant su 44,8 % istoriniais duomenimis. 20 iš 50 (40 %) 5-osios kohortos pacientų buvo atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

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

Konsoliduojančio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VP-16 (100 mg/m ² per parą, i.v.): 1-5 dienos Ifosfamidą (1,8 g/m ² per parą, i.v.): 1-5 dienos MESNA (po 360 mg/m ² dozę q3h, 8 dozės per parą, i.v.): 1-5 dienos G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6-15 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės IT Metotreksatas (dozė priklausomai nuo amžiaus): TIK 1-ąją dieną Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 8, 15 dienos
Konsoliduojančio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, i.v.): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją dieną ARA-C (3 g/m ² dozė q12h x 4, i.v.): 2-ąją ir 3-iąją dienomis G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 4-13 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės
Reindukcinio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, i.v.): 1, 8 ir 15 dienos DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, i.v.): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, i.v.): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2 500 TV/m ² , i.m.): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 1 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, i.v.): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos CPM (300 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): 43, 44 dienomis L-ASP (6 000 TV/m ² , i.m.): 44-ąją dieną
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, i.v.): 1, 8 ir 15 dienomis DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, i.v.): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, i.v.): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2 500 TV/m ² , i.m.): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 2 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, i.v.): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis

	VP-16 (100 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos CPM (300 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m ² per parą, i.v.): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1 500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): 43, 44 dienomis L-ASP (6 000 TV/m ² , i.m.): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaičių trukmės ciklai) 1–4 ciklai	MTX (5 g/m ² per 24 valandas, i.v.): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1, 29 dienomis VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 8-28 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22 dienomis VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): 29-33 dienos CPM (300 mg/m ² , i.v.): 29-33 dienos MESNA i.v. 29-33 dienos G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34-43 dienos
Palaikomasis gydymas (8 savaičių trukmės ciklai) 5-asis ciklas	Kaukolės švitinimas (tik 5-asis blokas) 12 Gy per 8 frakcijas visiems pacientams, kuriems nustatyta CNS1 ir CNS2 diagnozė 18 Gy per 10 frakcijų pacientams, kuriems nustatyta CNS3 diagnozė VCR (1,5 mg/m ² per parą, i.v.): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 11-56 dienos (neskirti 6-MP 6-10-ąją dienomis, kai taikomas kaukolės švitinimas, pradedant nuo pirmosios 5-ojo ciklo dienos. Pradėti skirti 6-MP pirmąją dieną po kaukolės švitinimo pabaigos.) Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis
Palaikomasis gydymas (8 savaičių trukmės ciklai) 6-12 ciklai	VCR (1,5 mg/m ² per parą, i.v.): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 1-56 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis

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

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

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

Klinikiniai MDS ir MPL tyrimai

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

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

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

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

Klinikiniai HES/LEL tyrimai

Viename atvirame, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas imatinibo veiksmingumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymų tirozinkinazėmis, grupėms. Šio tyrimo metu 14 pacientų, sergantys HES/LEL, buvo gydomi imatinibo 100 mg – 1 000 mg dozėmis per parą. Kiti 162 pacientai, sergantys HES/LEL, aprašyti 35 atvejų pranešimuose ir atvejų serijose gavo 75 mg – 800 mg imatinibo per parą. 117 iš bendros 176 pacientų populiacijos buvo nustatyti citogenetiniai pokyčiai. 61 iš 117 šių pacientų nustatyta FIP1L1-PDGFR α lydima kinazė. Be to, keturiems HES sergantiems pacientams buvo nustatyta teigiama FIP1L1-PDGFR α lydima kinazė kituose 3 aprašytuose atvejuose. Visi 65 pacientai su teigiama FIP1L1-PDGFR α lydima kinaze pasiekė pastovų VHA mėnesiams (nuo 1+ iki 44+ mėnesių, tikrinta pranešimo metu). Kaip pranešama naujame straipsnyje, 21 iš šių 65 pacientų taip pat pasiekė visišką molekulinę remisiją, kurios stebėjimo mediana buvo 28 mėnesiai (13-67 mėnesiai). Šių

pacientų amžius svyravo nuo 25 iki 72 metų. Tyrėjų atvejų pranešimuose papildomai buvo pranešta apie simptomų ir kitus organų funkcijų sutrikimų pagerėjimus. Pagerėjimai buvo nustatyti širdies, nervų, odos/poodinio audinio, kvėpavimo/krūtinės/tarpuplaučio, griaučių/raumenų/jungiamojo audinio/kraujagyslių ir virškinimo trakto organų sistemose.

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

DFSP klinikiniai tyrimai

Viename II fazės, atviraime, daugiacentriame klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo per parą. DFSP sergančių pacientų amžius buvo nuo 23 iki 75 metų; įtraukimo į tyrimą metu pacientai sirgo metastazavusia DFSP, vietiškai recidyvavusia po pirminės rezekcijos ir, kai nebuvo tikimasi, kad kartotinė rezekcija bus naudinga. Pirminiai veiksmingumo duomenys rėmėsi objektyvaus atsako dažniu. Iš 12 tirtų pacientų 9 buvo gautas atsakas, vienam – visiškas, o 8 – dalinis. Trims pacientams iš tų, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, vėliau navikas buvo visiškai pašalintas operacijos metu. Gydomo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė – 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sergančių ir imatinibu gydytų pacientų ligos istorijos nagrinėtos 5 paskelbtuose klinikinių atvejų aprašymuose, jų amžius svyravo nuo 18 mėnesių iki 49 metų. Literatūroje aprašyti suaugę pacientai vartojo arba 400 mg (4 atvejai), arba 800 mg (1 atvejis) imatinibo per parą. Pacientas vaikas vartojo 400 mg/m² per parą, po to dozė buvo padidinta iki 520 mg/m² per parą. Penkiems (5) pacientams buvo gautas atsakas, 3 – visiškas, o 2 – dalinis. Literatūroje skelbtų atvejų gydymo trukmės mediana buvo nuo 4 savaičių iki daugiau kaip 20 mėnesių. Translokacija t(17:22)(q22;q13) arba jos genų produktas buvo beveik visuose atsakuose į imatinibo terapiją.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Imatinibo farmakokinetika

Imatinibo farmakokinetika tirta vartojant nuo 25 mg iki 1 000 mg dozes. Plazmos farmakokinetikos pobūdis buvo tiriamas 1-ąją dieną ir 7-ąją arba 28-ąją dieną, kai koncentracija plazmoje pasidaro pastovi.

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

imatinibo AUC. N-demetilintas metabolitas jungiasi su plazmos baltymais panašiai kaip pagrindinis junginys.

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

Tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinis žmogaus P450 fermentas, katalizuojantis imatinibo biotransformaciją. Iš daugelio kartu vartotų vaistinių preparatų (acetaminofeno, acikloviro, alopurinolio, amfotericino, citarabino, eritromicino, flukonazolo, hidroksišlapalo, norfloksacino, penicilino V) tik eritromicino (IC_{50} 50 μ M) ir flukonazolo (IC_{50} 118 μ M) slopinamas imatinibo metabolizmas gali būti kliniškai reikšmingas (žr. 4.5 skyrių).

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

Eliminacija

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

Plazmos farmakokinetika

Sveikų savanorių išgerto vaistinio preparato $t_{1/2}$ buvo maždaug 18 val., tai rodo, kad vaistinį preparatą galima vartoti vieną kartą per parą. Geriant 25 mg – 1 000 mg imatinibo, vidutinio AUC didėjimas, didėjant dozei, buvo tiesinis ir proporcingas dozei. Kartotinai vartojamo imatinibo kinetika nepakito, o akumuliacija buvo 1,5–2,5 karto didesnė, kai, vaistinį preparatą vartojant vieną kartą per parą, buvo pasiekta pastovi koncentracija.

Populiacijos farmakokinetika

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

Pacientų vaikų farmakokinetika

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

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

Organų funkcijos nepakankamumas

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

Imatinibas nebuvo genotoksiškas *in vitro* atliekant bakterijų ląstelių testus (*Ames* testus), *in vitro* žinduolių ląstelių tyrimus (pelių limfomos) ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių testus. Teigiamas imatinibo genotoksinis poveikis stebėtas atliekant *in vitro* žinduolių ląstelių (kinietiškujų žiurkėnų kiaušidžių) tyrimus klastogeniškumui (chromosomų aberacijoms) nustatyti, kai buvo metabolinis aktyvinimas esant 125 µg/ml koncentracijai. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniame produkte, taip pat veikė mutageniškai *Ames* testų metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas pelių limfomos tyrimų metu.

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

Geriamojo vaistinio preparato prenatalinės ir ponatalinės raidos tyrimų metu žiurkėms, gaunančioms 45 mg/kg per parą, 14-ąją ar 15-ąją nėštumo dieną stebėta raudonų išskyrų iš makšties. Duodant tą

pačią dozę, nustatyta, kad padidėja negyvagimių ir 0–4 dienomis žuvusių palikuonių skaičius. F₁ palikuonims, duodant tą pačią dozę, vidutinis kūno svoris buvo mažesnis nuo gimimo iki galutinio gyvavimo laiko ir šiek tiek mažesnis buvo jauniklių, pasiekusių apyvarpės atsiskyrimo kriterijus, skaičius. Kai buvo duodama 45 mg/kg per parą dozę, F₁ vaisingumas buvo nepakitęs, o rezorbcijų skaičius padidėjo bei gyvybingų vaisių skaičius sumažėjo. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė, gyvūnų tėvams ir F₁ generacijai, buvo 15 mg/kg per parą (ketvirtis didžiausios žmogaus 800 mg dozės).

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

Tiriant toksinį poveikį žiurkių jauniklių vystymuisi (10-70 dienomis po gimimo), nenustatyta naujų organų taikinių suaugusioms žiurkėms žinomų organų taikinių atžvilgiu. Poveikis augimui, uždelstas makšties atsivėrimas bei apyvarpės atsiskyrimas pastebėtas, kai toksinio poveikio jaunikliams tyrimo metu ekspozicija maždaug 0,3-2 kartus viršijo vidutinę ekspoziciją vaikams vartojant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² dozę. Be to, kai ekspozicija maždaug 2 kartus viršijo vidutinę ekspoziciją vaikams vartojant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² dozę, pastebėtas gyvūnų jauniklių mirtingumas (sulaukus maždaug atjunkymo amžiaus).

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

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos stebėtos pradedant nuo 30 mg/kg per parą dozės, atitinkančios maždaug 0,5 arba 0,3 karto didesnę ekspoziciją (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą, atitinkamai, ir 0,4 karto didesnę negu ekspozicija pacientams vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 15 mg/kg per parą. Inkstų adenoma ar karcinoma, šlapimo pūslės ir šlaplės papiloma, plonojo žarnyno adenokarcinoma, prieskydinių liaukų adenoma, gerybiniai ir piktybiniai antinksčių šerdinės dalies navikai bei ne liaukinės skrandžio dalies papiloma ar karcinoma stebėtos duodant 60 mg/kg per parą dozę, atitinkančią maždaug 1,7 arba 1 kartą didesnę ekspoziciją (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą, atitinkamai, ir 1,2 karto didesnę negu ekspozicija pacientams vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m² per parą. Nepastebimo poveikio lygmens (NPL) dozė buvo 30 mg/kg per parą.

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

Ankstesniuose ikiklinikiniuose tyrimuose nebuvo registruoti neoplastiniai pakenkimai apėmė širdies ir kraujagyslių sistemos, kasos, endokrininių liaukų ir dantų pažeidimus. Svarbiausi pakitimai buvo širdies hipertrofija ir išsiplėtimas, dėl ko kai kuriems gyvūnėliams pasireiškė širdies nepakankamumo požymiai.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Krosopovidonas (A tipo)

Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Kapsulės kiautas

Želatina
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Krospovidonas (A tipo)
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Kapsulės kiautas

Želatina
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

PA-aliuminio/PVC/aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuotėje yra 60 kietųjų kapsulių.

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

PA-aliuminio/PVC/aliuminio lizdinės plokštelės.
Pakuotėje yra 30 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės
EU/1/13/876/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. rugsėjo 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Lenkija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

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

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės
Imatinibum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/876/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imatinib medac 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės
Imatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS PAVADINIMAS

medac GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės
Imatinibum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/876/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imatinib medac 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės
Imatinibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

medac GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės

Imatinibas (*Imatinibum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Imatinib medac ir kam jis vartojamas

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

Imatinib medac vartojamas suaugusiųjų ir vaikų bei paauglių:

- **Lėtinei mieloleukemijai (LML) gydyti, kai yra blastinė krizė.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib medac slopina šių ląstelių augimą. Blastinė krizė yra labiausiai pažengusi šios ligos fazė.
- **Philadelphia chromosomai teigiamai ūminei limfocitinei leukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfocitinė leukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib medac slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib medac taip pat vartojamas vaikų bei paauglių:

- Naujai diagnozuotai LML gydyti, kai kaulų čiulpų transplantacija nėra pirmiausiai pasirenkamas gydymas.
- LML gydyti, kai yra lėtinė fazė po nesėkmingo gydymo interferonu alfa arba akceleracijos fazė. Akceleracijos fazė yra tarpinė fazė tarp lėtinės fazės ir blastinės krizės pradžios; ši fazė laikoma pirmuoju atsparumo gydymui pasireiškimu.

Imatinib medac taip pat vartojamas suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamai. Imatinib medac slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Hipereozinofilijos sindromui (HES) ir (arba) lėtinei eozinofilinei leukemijai (LEL) gydyti.** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais) pradeda daugintis nekontroliuojamai. Imatinib medac slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai (*dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP) gydyti.** DFSP – tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib medac slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtas ligas bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei kiltų klausimų apie Imatinib medac veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib medac

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

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

Imatinib medac vartoti negalima:

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

Jei ši sąlyga Jums tinka, **nevertokite Imatinib medac ir apie tai pasakykite gydytojui.**

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib medac:

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

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

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

Jums vartojant Imatinib medac, gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Imatinib medac taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams ir paaugliams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug.

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

Kiti vaistai ir Imatinib medac

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

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Imatinib medac nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent būtina, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib medac vartojimo nėštumo metu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, rekomenduojama naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.
- Vartodama Imatinib medac, kūdikio nežindykite, nes informacijos apie imatinibo išsiskyrimą į motinos pieną nepakanka.
- Pacientams, kuriems neramu dėl poveikio vaisingumui Imatinib medac vartojimo laikotarpiu, patartina pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Imatinib medac sudėtyje yra laktozės monohidrato

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Imatinib medac

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

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

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

Kiek Imatinib medac vartoti

Vartojimas suaugusiesiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib medac kapsulių gerti.

Įprasta pradinė dozė gydant LML, kai yra blastinė krizė, yra 600 mg, vartojant 6 kapsules po 100 mg (arba 1 kapsulę po 400 mg ir 2 kapsules po 100 mg) **kartą** per parą.

Gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę, reikia gerti 1 kapsulę po 400 mg ryte ir 1 kapsulę po 400 mg vakare.

- **Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:**
Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant 6 kapsules po 100 mg (arba 1 kapsulę po 400 mg ir 2 kapsules po 100 mg) **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma MDS/MPL:**
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant 1 kapsulę po 400 mg **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma HES/LEL:**
Pradinė dozė yra 100 mg, vartojant 1 kapsulę po 100 mg **kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant 1 kapsulę po 400 mg **kartą** per parą.
- **Jeigu gydoma DFSP:**
Dozė yra 800 mg per parą, vartojant 1 kapsulę 400 mg ryte ir 1 kapsulę po 400 mg vakare.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

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

Kada ir kaip vartoti Imatinib medac

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

Kaip ilgai vartoti Imatinib medac

Imatinib medac vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib medac dozę?

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

Pamiršus pavartoti Imatinib medac

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **arba dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **arba retas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

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

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

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

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

Taip pat gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis:

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

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Bėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas Imatinib medac vartojimo metu arba nutraukus Imatinib medac vartojimą.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

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

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

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

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

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Imatinib medac

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib medac sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibas (mesilato pavidalu).
Kiekvienoje Imatinib medac 100 mg kietojoje kapsulėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).
Kiekvienoje Imatinib medac 400 mg kietojoje kapsulėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra krosopovidonas (A tipo), laktozė monohidratas ir magnio stearatas.
100 mg kapsulės kiautas sudarytas iš želatinos, geltonojo geležies oksido (E172), titano dioksido (E171) ir raudonojo geležies oksido (E172).
400 mg kapsulės kiautas sudarytas iš želatinos, geltonojo geležies oksido (E172), titano dioksido (E171), raudonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Imatinib medac išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib medac 100 mg kietosios kapsulės yra „3“ dydžio želatinos kapsulės su oranžiniu korpusu ir dangteliu.

Imatinib medac 400 mg kietosios kapsulės yra „00“ dydžio želatinos kapsulės su karamelės spalvos korpusu ir dangteliu.

Imatinib medac 100 mg kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 60 kapsulių lizdinėse plokštelėse.

Imatinib medac 400 mg kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 30 kapsulių lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

Gamintojas

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 Str.
95-200 Pabianice
Lenkija

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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