

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai oranžinės, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje vagelės pusėje yra žyma „IM“, kitoje – „T1“, o kita tablečių pusė yra lygi.

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai oranžinės, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje vagelės pusėje yra žyma „IM“, kitoje – „T2“, o kita tablečių pusė yra lygi.

Vagelė nėra skirta tabletei perlaužti.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib Accord skiriama gydyti

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

Imatinib Accord poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Imatinib Accord skiriama:

- suaugusiems, kuriems yra Kit (CD 117) teigiamas nerezekuotinas ir (arba) metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN), gydyti.
- adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems po atliktos Kit (CD 117) teigiamo VTSN rezekcijos yra reikšmingai padidėjusi recidyvo rizika, gydymui. Pacientai, kuriems yra maža ar labai maža recidyvo rizika neturėtų gauti adjuvantinio gydymo.

- suaugusiesiems, kuriems yra nerezekuotina iškilioji dermatofibrosarkoma (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) ar, kuriems yra pasikartojanti ir (arba) metastazavusi DFSP ir kurių negalima operuoti.

Suaugusiems pacientams ir vaikams imatinibo efektyvumas grindžiamas bendra hematologinio ir citologinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo, kai yra LML, hematologiniu ir citogenetiniu atsako dažniu, kai yra Ph + ŪLL, MDS/MPL, hematologiniu atsako dažniu, kai yra HES/LEL, objektyvia atsako dalimi suaugusiųjų pacientų, sergančių nerezekuotinu ir (arba) metastazavusiu VTSN ir DFSP tarpe ir išgyvenamumo be ligos recidyvo trukme, kai vaistinio preparato skiriama adjuvantiniam VTSN gydymui. Patirtis gydant imatinibo pacientus, sergančius MDS/MPL, susijusia su PDGF 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.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

Rekomenduojama Imatib Accord dozė suaugusiesiems pacientams, sergantiems LML lėtinėje fazėje, yra 400 mg per parą. Lėtinė LML fazė diagnozuojama tada, kai yra visi šie kriterijai: blastų kiekis kraujyje ir kaulų čiulpuose < 15 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 20 %, trombocitų > 100 x 10⁹/l.

Rekomenduojama Imatib Accord dozė suaugusiesiems pacientams, kuriems yra akceleracijos fazė, yra 600 mg per parą. Akceleracijos fazė diagnozuojama, kai yra bet kuris iš šių požymių: blastų kiekis kraujyje ar kaulų čiulpuose ≥ 15 %, bet < 30 %, blastų su promielocitais kiekis kraujyje ar kaulų čiulpuose ≥ 30 % (blastų < 30 %), bazofilų periferiniame kraujyje ≥ 20 %, trombocitų < 100 x 10⁹/l neatsižvelgiant į gydymą.

Rekomenduojama Imatinib dozė suaugusiesiems pacientams, kuriems yra blastinė krizė, yra 600 mg per parą. Blastinė krizė diagnozuojama, kai blastų kraujyje ar kaulų čiulpuose ≥ 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 400 mg iki 600 mg ar 800 mg, kai yra lėtinė ligos fazė, ar nuo 600 mg iki didžiausios 800 mg dozės (po 400 mg 2 kartus per parą), kai yra akceleracijos fazė ar blastinė krizė ir nėra sunkių nepageidaujamų vaistinio preparato reakcijų ar sunkios 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; ar išnykus anksčiau pasiektam hematologiniam ir (arba) citogenetiniam atsakui. Pacientą, kuriam padidinama dozė, būtina atidžiai stebėti dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų, sukeltų didesnių dozių.

Dozavimas, kai yra vaikų ir paauglių LML

Vaikams ir paaugliams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²). Kai yra lėtinė ir progresavusi LML fazė, vaikams ir paaugliams rekomenduojama 340 mg/m² paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). 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 vaikų skaičiumi (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip gydyti jaunesnius negu 2 metų vaikus, patirties nėra.

Jei nepasireiškė sunkaus nepageidaujamo poveikio ir sunkios ne su leukemija susijusios neutropenijos arba trombocitopenijos, dozė vaikams ir paaugliams gali būti didinama nuo 340 mg/m² iki 570 mg/m² per parą (bendros 800 mg dozės viršyti negalima) sekančiomis 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 nepageidaujamo poveikio pasireiškimo galimybės gydant didesnėmis dozėmis.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų Ph + ŪLL

Ph + ŪLL sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama Imatinib dozė yra 600 mg per parą. Visų fazių metu gydymui turi vadovauti hematologai, turintys šios ligos gydymo patirties.

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

Suaugusiesiems pacientams, kuriems yra recidyvas ar gydymui atspari Ph + ŪLL, gydymas vien tik Imatinib po 600 mg per parą yra saugus, efektyvus ir gali būti skiriamas, kol liga pradės progresuoti.

Dozavimas, kai yra vaikų ir paauglių Ph + ŪLL

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

Dozavimas, kai yra MDS/MPL

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

Gydymo trukmė: klinikinio tyrimo, tęsiamą iki šiol, metu gydymas imatinibu buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu gydymo vidutinė trukmė buvo 47 mėnesiai (24 dienos – 60 mėnesių).

Dozavimas, kai yra HES/LEL

Rekomenduojama Imatinib Accord dozė suaugusiems pacientams, sergantiems HES/LEL, yra 100 mg per parą.

Galima didinti dozę nuo 100 mg iki 400 mg, jei nėra nepageidaujamų reakcijų ir jeigu įvertinimas rodo nepakankamą atsaką į gydymą.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pacientui stebimas teigiamas poveikis.

Dozavimas pacientams, kuriems yra VTSN

Rekomenduojama Imatinib Accord dozė suaugusiesiems pacientams, kuriems yra nerezekuotinas ir (arba) metastazavęs piktybinis VTSN, yra 400 mg per parą.

Dar mažai duomenų apie nuo 400 mg iki 600 mg ar 800 mg padidintos dozės poveikį pacientams, kuriems liga progresavo vartojant mažesnę dozę (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo trukmė. Klinikinių tyrimų metu VTSN sergantys pacientai Imatinib Accord buvo gydomi iki ligos progresavimo. Analizės metu nustatyta, kad vidutinė gydymo trukmė buvo 7 mėnesiai (nuo 7 dienų iki 13 mėnesių). Gydymo nutraukimo poveikis po gauto atsako netirtas.

Rekomenduojama Imatinib Accord dozė adjuvantiniam suaugusiųjų, kuriems atlikta VTSN rezekcija, gydymui yra 400 mg per parą. Optimali gydymo trukmė kol kas nenustatyta. Klinikinių tyrimų duomenimis gydymo trukmė šiai indikacijai truko 36 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas, kai yra DFSP

DFSP sergantiems suaugusiems pacientams rekomenduojama Imatinib dozė yra 800 mg per parą.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

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 reiškinių sunkumą.

Jei bilirubino koncentracija > 3 kartus yra didesnė už nustatytą viršutinę normos ribą (NVNR) ar kepenų transaminazių koncentracija > 5 kartus didesnė už NVNR, imatinibo nevartoti, kol bilirubino koncentracija sumažėja < 1,5 karto už NVNR ir transaminazių koncentracija < 2,5 karto 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 vaikams ir paaugliams 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:

HES/LEL (pradinė dozė - 100 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinib Accord vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinib Accord atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai).
Lėtinė LML, MDS/ MPL ir VTSN 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. Imatinib Accord vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą Imatinib Accord atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą Imatinib Accord 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. Imatinib Accord vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l.

		2. Gydomą Imatinib Accord atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus $ANS < 1,0 \times 10^9/l$ ir trombocitų $< 50 \times 10^9/l$, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą Imatinib Accord atnaujinti sumažinta 260 mg/m² doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė ir Ph + ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų $< 10 \times 10^9/l$	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, Imatinib Accord 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, Imatinib Accord nevartoti tol, kol ANS bus $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 20 \times 10^9/l$, paskui gydymą atnaujinti 300 mg doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė (pradinė dozė 340 mg/m ²)	^a ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų $< 10 \times 10^9/l$	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, Imatinib Accord dozę sumažinti iki 260 mg/m². 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 200 mg/m². 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, Imatinib Accord nevartoti tol, kol ANS bus $\geq 1 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 20 \times 10^9/l$, paskui gydymą atnaujinti 200 mg/m² doze.
DFSP (kai dozė - 800 mg)	ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinib Accord vartojimą nutraukti, kol ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gydomą Imatinib Accord atnaujinti 600 mg doze. 3. Kartotinai sumažėjus $ANS < 1,0 \times 10^9/l$ ir (ar) trombocitų $< 50 \times 10^9/l$, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą Imatinib Accord atnaujinti sumažinta 400 mg doze.
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius ^a atsiranda mažiausiai po 1 gydymo mėnesio		

Specialios populiacijos

Kepenų nepakankamumas

Daugiausia imatinibo metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kuriems yra nedidelis, vidutinis ar didelis kepenų funkcijos sutrikimas, 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
Nedidelis	Bendras bilirubinas: = 1,5 VNR

	AST: > VNR (gali būti normali ar < VNR, jei bendras bilirubinas > VNR)
Vidutinis	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 funkcijos sutrikimas

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 neveiksminga – didinti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų imatinibo farmakokinetika nebuvo specialiai tirta. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 20 % 65 metų ir vyresnių pacientų, metu reikšmingų, su amžiumi susijusių farmakokinetikos pokyčių nestebėta. Specifinės dozavimo rekomendacijos senyviems pacientams yra nebūtinės.

Vaikų populiacija

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 patirtis vaikams ir paaugliams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, GIST ir HES/LEL, labai ribota.

Klinikinių tyrimų metu imatinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, GIST ir HES/LEL, neištirti. Turimi literatūros duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

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

Pacientams, kurie negali nuryti plėvele dengtų tablečių, jas galima ištirpinti stiklinėje mineralinio vandens ar obuolių sulčių. Reikiamą tablečių skaičių įdėti į atitinkamą gėrimo kiekį (vidutiniškai 50 ml vienai 100 mg tabletei, ir 200 ml vienai 400 mg tabletei) ir išmaišyti šaukšteliu. Tabletei (-ėms) visiškai ištirpus, suspensiją reikia nedelsiant išgerti.

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 proteazės inhibitoriais, priešgrybeliniais azolo dariniais, tam tikrais makrolidais (žr. 4.5 skyrių), CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platuma (pvz., ciklosporinas, pimozidas, takrolimusas, sirolimusas, ergotaminas, diergotaminas, fentanilis, alfetanilis, terfenadinas, borteomibas, docetakselis, chinidinas) ar varfarinu ir kitais kumarino junginiais (žr. 4.5 skyrių).

Imatinibą vartojant kartu su mediciniais produktais, 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 hipotireozės atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydliaukė ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu (žr. 4.5 skyrių). Būtina stebėti tokių pacientų skydliaukės 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 (nedidelis, vidutinis 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 VTSN, gali būti metastazių kepenyse, kurios gali sąlygoti kepenų nepakankamumą.

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

Skysčių susilaikymas

Maždaug 2,5 % imatinibo 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 neįtikėtinai greitai didėja, reikia atidžiai ištirti ir prireikus taikyti atitinkamas pagalbos ir gydymo priemones. Klinikinių tyrimų metu šių reiškinių dažniau buvo senyviems 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 nepakankamumo ar inkstų nepakankamumo požymiais arba simptomais turi būti įvertintas ir gydomas.

Hipereozinofiliniu sindromu (HES) sergantiems pacientams su slapta HES ląstelių infiltracija miokarde, registruoti pavieniai kardiogeninio šoko ar kairiojo skilvelio disfunkcijos atvejai, siejami su HES ląstelių degranuliacija po gydymo imatinibu pradžios. 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 pradedant 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 ar 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 galima 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 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.

Be to, vaistinių preparatą pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie prievartinio 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 apsvarstytas gydymo imatinibu nutraukimas.

Auglio irimo sindromas

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

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 pradedant gydymą Imatinib Accord, reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradedant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga 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 Imatinib Accord, nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymiai ir simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Fototoksiškumas

Reikia vengti tiesioginių saulės spindulių ekspozicijos arba ją sumažinti iki minimumo dėl fototoksinio poveikio rizikos, susijusios su gydymu imatinibu. Pacientams reikia nurodyti naudoti apsauginius drabužius ir vaistinių preparatą nuo saulės nudegimo, kurio aukštas apsaugos faktorius (SPF).

Trombinė mikroangiopatija

BCR-ABL tirozinkinazės inhibitorių (TKI) vartojimas buvo susijęs su trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireiškimu, įskaitant pranešimus apie atskirus jos atvejus vartojant Imatinib Accord (žr. 4.8 skyrių). Jeigu Imatinib Accord vartojančiam pacientui nustatoma laboratorinių ar klinikinių duomenų, susijusių su TMA požymiais, gydymą reikia nutraukti, o paciento būklę išsamiai ištirti dėl TMA tikimybės, įskaitant ADAMTS13 aktyvumo vertinimą ir anti-ADAMTS13 antikūnų nustatymą. Jeigu nustatomas padidėjęs anti-ADAMTS13 antikūnų kiekis kartu su sumažėjusiu ADAMTS13 aktyvumu, gydymo Imatinib Accord atnaujinti negalima.

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 vaistinių preparatų 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). Ilgalais 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 pastebėta statistiškai reikšmingos (bet neaiškos klinikinės reikšmės) ūgio standartinio nuokrypio balų medianos sumažėjimas po 12 ir 24 gydymo mėnesių dviejuose mažuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo lytinio brendimo ar lyties. ŪLL sergančių vaikų populiacijoje, atlikto stebėjimo tyrimo rezultatai buvo panašūs. Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų ir paauglių augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

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, ritonaviras, sakvinaviras, telapreviras, nelfinaviras, bocepreviras; priešgrybeliniai azolo dariniai, įskaitant ketokonazolą, itrakonazolą, posakonazolą, 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 ketokonazolio (CYP3A4 inhibitoriaus) dozę. Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibas 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 atitinkamai 54 % ir 74 % lyginant su atitinkamais duomenimis be rifampicino vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti imatinibo skyrus piktybinėmis gliomomis sergantiems pacientams, vartojusiems fermentus indukuojančius vaistinių preparatų nuo epilepsijos (FIVNE), pavyzdžiui, karbamazepiną, oksakarbazepiną 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 imatinibą

Imatinibas padidina simvastatino (CYP3A4 substrato) 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 platumas (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, 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 (t. y., hemoragijos), pacientams, kuriuos reikia gydyti antikoagulantais, vietoj kumarino darinių, tokių kaip varfarinas, reikėtų 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 jį 400 mg dozėje du kartus per parą,

slopina metaprololio metabolizmą CYP2D6 fermentų sistemoje, kai metaprololio $C_{\max}$ 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 siaurio terapeutinio lango CYP2D6 substratai, tokie kaip metoprololis. Metoprololiu 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 1000 mg *in vivo* tokio slopinimo nustatyta. Dėl didesnių imatinibo ir paracetamolio dozių vartojimo tyrimų neatlikta.

Todėl reikia atsargiai vartoti dideles imatinibo dozes kartu su paracetamoliu.

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

Yra klinikinės patirties kartu vartojant imatinibą ir chemoterapiją pacientų, sergančių Ph + ŪLL, tarpe (žr. 5.1 skyrių), bet vaistinių preparato-vaistinių preparatosąveikos tarp imatinibo ir chemoterapijos kontrolės nėra gerai aprašytos. Imatinibo sukeltų 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 vaistinių preparatų, reikia specialių atsargumo priemonių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moteris būtina informuoti, kad gydymo metu ir mažiausiai 15 dienų po gydymo Imatinib Accord nutraukimo jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie imatinibo 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. Nėščiąją, kuriai skiriama vaistinių 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 imatinibo ir jo metabolito koncentracijų piene ir kraujo plazmoje santykis, vienai pacientei tenka, atitinkamai, 0,5 ir 0,9; tai rodo, kad į pieną daugiau išsiskiria vaistinių 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, gydymo metu ir mažiausiai 15 dienų po gydymo Imatinib Accord nutraukimo moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Iki klinikinių tyrimų metu, žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito, nors poveikis reprodukciniams parametrams buvo pastebėtas (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų, Imatinib Accord skiriant pacientams, taigi vaistinių preparato poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo neištirtas. Imatinib Accord gydomiems pacientams, kurie jaudinasi dėl savo vaisingumo, reikėtų 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 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 vaistinių preparatų susijusių reakcijų vaisto 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 vaistinių preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų vaistinių preparatų teko nutraukti 4 % pacientų.

Visomis minėtomis ligomis sergantiems pacientams nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus dvi išimtis. Sergant LML, dažniau stebėta mielosupresija, galinti priklausyti nuo esančios ligos. Klinikinio tyrimo duomenimis, iš jame dalyvavusių pacientų, kuriems buvo nerezekutuinas ir (arba) metastazavęs VTSN, 7 (5 %) pacientams buvo: CTC 3/4 laipsnio kraujavimas iš virškinimo trakto (3 pacientams), vidunavikinis kraujavimas (3 pacientams) ar abu požymiai (1 pacientui). Virškinimo trakte gali kraujuoti iš naviko (žr. 4.4 skyrių). Retkarčiais kraujavimas iš virškinimo trakto ar naviko gali būti mirtinas. Dažniausi (≥ 10 %) su vaistinių preparatų susiję nepageidaujami reiškiniai abiem ligomis sergantiems pacientams buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, raumenų mėšlungis ir išbėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau retai šios edemos būna sunkios, jas galima koreguoti diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph + ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibą kartu su didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis, stebėtas laikinas toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs transaminazių aktyvumo padidėjimu ir hiperbilirubinemija. Atsižvelgiant į ribotus saugumo duomenis, iki šiol vaikams ir paaugliams pasireiškusį nepageidaujamų reiškinių pobūdį atitinka žinomus saugumo savybių duomenis Ph + ŪLL sergantiems suaugusiesiems. Duomenys apie saugumo savybes Ph + ŪLL sergantiems vaikams ir paaugliams 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 kurie šių reiškinių gali būti sunkūs 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 santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dažniau negu pavieniais atvejais, išvardytos žemiau pagal organų sistemas ir dažnį. Nepageidaujamų reiškinių dažnis nurodomas naudojant tokius dažnių apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

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

1 lentelėje išvardintos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimų dažnumas.

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Nedažnas</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nosiaryklės uždegimas, pneumonija ¹ , sinusitas, puriojo ląstelių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas, sepsis
<i>Retas</i>	Grybelinė infekcija
<i>Dažnis nežinomas</i>	Hepatito B reaktyvacija*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
<i>Retas</i>	Auglio irimo sindromas
<i>Dažnis nežinomas</i>	Naviko kraujosruva/naviko nekrozė*
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Dažnis nežinomas</i>	Anafilaksinis šokas*
<i>Dažnas</i>	Pancitopenija, febrili neutropenija
<i>Nedažnas</i>	Trombocitopenija, limfocitopenija, kaulų čiulpų slopinimas, eozinofilija, limfodenopatija
<i>Retas</i>	Hemolizinė anemija, trombinė mikroangiopatija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažnas</i>	Anoreksija
<i>Nedažnas</i>	Hipokalemija, padidėjęs apetitas, hipofosfatemija, sumažėjęs apetitas, dehidracija, podagra, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Retas</i>	Hiperkalemija, hipomagnemija
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažnas</i>	Nemiga
<i>Nedažnas</i>	Depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nerimas
<i>Retas</i>	Sumišimo būklė
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Labai dažnas</i>	Galvos skausmas ²
<i>Dažnas</i>	Galvos svaigimas, parestezija, sutrikęs skonio jutimas, hipoestezija
<i>Nedažnas</i>	Migrena, mieguistumas, sinkopė, periferinė neuropatija, atminties sutrikimai, išialgija, neramių kojų sindromas, tremoras, smegenų kraujosruvos
<i>Retas</i>	Padidėjęs intrakranijinis spaudimas, traukuliai, regos nervo uždegimas
<i>Dažnis nežinomas</i>	Smegenų edema*
Akių sutrikimai	
<i>Dažnas</i>	Akių vokų edema, padidėjęs ašarojimas, junginės kraujosruvos, konjunktyvitas, akių sausmė, neryškus matymas
<i>Nedažnas</i>	Akių dirginimas, akių skausmas, akiduobės edema, odenos kraujosruvos, tinklainės kraujosruvos, blefaritas, geltonosios dėmės edema
<i>Retas</i>	Katarakta, glaukoma, regos nervo disko edema
<i>Dažnis nežinomas</i>	Stiklakūnio kraujosruva*
Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Nedažnas</i>	Svaigulys, užimas ausyse, apkurtimas
Širdies sutrikimai	
<i>Nedažnas</i>	Stiprus ir greitas širdies plakimas, tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas ³ , plaučių edema
<i>Retas</i>	Aritmija, prieširdžių virpėjimas, širdies sustojimas, miokardo infarktas, krūtinės angina, skystis perikarde
<i>Dažnis nežinomas</i>	Perikarditas*, širdies tamponada*
Kraujagyslių sutrikimai⁴	
<i>Dažnas</i>	Raudonis, hemoragija
<i>Nedažnas</i>	Hipertenzija, hematoma, subdurinė hematoma, periferinis šalimas, hipotenzija, Reino fenomenas

<i>Dažnis nežinomas</i>	Trombozė/embolija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Dažnas</i>	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys
<i>Nedažnas</i>	Skystis pleuros ertmėje ⁵ , ryklės ir gerklų skausmas, faringitas
<i>Retas</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 dažnas</i>	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, dispepsija, pilvo skausmas ⁶
<i>Dažnas</i>	Dujų susikaupimas žarnyne, pilvo pūtimas, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastritas
<i>Nedažnas</i>	Stomatitas, burnos išopėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto ⁷ , raugulys, melena, ezofagitas, ascitas, skrandžio opa, hematemėzė, lūpos uždegimas, disfagija, pankreatitas
<i>Retas</i>	Kolitas, žarnų nepraeinamumas, uždegiminė žarnų liga
<i>Dažnis nežinomas</i>	Žarnų nepraeinamumas/žarnų obstrukcija*, virškinimo trakto perforacija*, divertikulitas*, prievarčio kraujagyslių išsiplėtimas (GAVE)*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Dažnas</i>	Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija
<i>Nedažnas</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitas, gelta
<i>Retas</i>	Kepenų nepakankamumas ⁸ , kepenų nekrozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas</i>	Edema apie akis, dermatitas/egzema/bėrimas
<i>Dažnas</i>	Niežulys, veido edema, sausa oda, eritema, alopecija, naktinis prakaitavimas, fotosensibilizacijos reakcija
<i>Nedažnas</i>	Pustulinis išbėrimas, sumušimas, padidėjęs prakaitavimas, dilgėlinė, ekchimozė, padidėjęs polinkis į mėlynės, sumažėjęs plaukuotumas, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis dermatitas, nagų lūžinėjimas, folikulitas, petechijos, psoriazė, purpura, odos hiperpigmentacija, pūslinis bėrimas, panikulitas ¹²
<i>Retas</i>	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė (Sweet sindromas), nagų spalvos pakitimas, angioneurozinė edema, pūslelinis bėrimas, daugiaformė eritema, leukocitoklastinis vaskulitas, Stevens-Johnson sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP), eriteminė pūslinė (lot. <i>pemphigus</i>)*
<i>Dažnis nežinomas</i>	Dėlių ir padų eritrodizestezijos sindromas*, lichenoidinė keratozė*, plokščioji kerpligė*, toksinė epidermio nekrolizė*, medikamentinis išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)*, pseudoporfirija*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Labai dažnas</i>	Raumenų spazmas ir mėšlungis, skeleto ir raumenų skausmas, taip pat mialgija ⁹ , artralgija, kaulų skausmas ¹⁰
<i>Dažnas</i>	Sąnarių tinimas
<i>Nedažnas</i>	Sąnarių ir raumenų sąstingis, osteonekrozė*
<i>Retas</i>	Raumenų silpnumas, artritas, rabdomiolizė ar miopatija
<i>Dažnis nežinomas</i>	Vaikų ir paauglių augimo sulėtėjimas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Nedažnas</i>	Inkstų skausmas, hematurija, ūminis inkstų nepakankamumas, padažnėjęs šlapinimasis
<i>Dažnis nežinomas</i>	Lėtinis inkstų funkcijos sutrikimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
<i>Nedažnas</i>	Ginekomastija, erekcijos sutrikimas, menoragija, menstruacijų ciklo sutrikimas, lytinė disfunkcija, spenelio skausmas, krūtų padidėjimas, kapšelio edema
<i>Retas</i>	Geltonkūnio hemoragija ar hemoraginė kiaušidžių cista

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažnas</i>	Skysčių susilaikymas ir edema, nuovargis
<i>Dažnas</i>	Silpnumas, karščiavimas, odos vandenė, šaltkrėtis, sąstingis
<i>Nedažnas</i>	Skausmas krūtinėje, bloga savijauta
Tyrimai	
<i>Labai dažnas</i>	Padidėjęs kūno svoris
<i>Dažnas</i>	Sumažėjęs kūno svoris
<i>Nedažnas</i>	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija kraujyje, padidėjusi laktatdehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje
<i>Retas</i>	Padidėjusi amilazės koncentracija kraujyje

* Šių reakcijų tipai daugiausiai registruoti po Imatinib pateikimo į rinką. Tai nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta spontaniškuose 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 neaiškaus 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.
- 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 Imatinib Accord 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.
- 12 Įskaitant mazginę eritemą.

Pakitę laboratoriniai testai

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 jį nutraukus, tačiau retai tenka gydymą visiškai nutraukti. Vaikų, sergančių LML, tarpe

dažniausiai stebėtas nepageidaujamas 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 (alanino aminotransferazių) 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).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hepatito B reaktyvacija

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).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Didesnės dozės nei rekomenduojama terapinė dozė vartojimo patirties yra nedaug. Pavienių pranešimų metu ir literatūros šaltiniuose registruoti pavieniai imatinibo perdozavimo atvejai. Perdozavusį vaistinių preparatopacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė „pagerėjo“ arba jie „pasveiko“. Perdozavus skirtingų vaistinių preparatodozių, pranešta apie pasireiškusių toliau išvardytus reiškinius.

Suaugusiųjų populiacija

Išgėrus 1200-1600 mg dozę (vartojimo trukmė buvo nuo 1 iki 10 dienų), pasireiškė pykinimas, vėmimas, viduriavimas, išbėrimas, eritema, edema, patinimas, nuovargis, raumenų spazmai, trombocitopenija, pancitopenija, pilvo skausmas, galvos skausmas, sumažėjęs apetitas.

Išgėrus 1800-3200 mg dozę (daugiausia po 3200 mg per parą 6 dienas), pasireiškė silpnumas, raumenų skausmas, padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, padidėjusi bilirubino koncentracija, virškinimo trakto skausmas.

Išgėrus 6400 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 8-10 g (vienkartinę dozę), pranešta apie pasireiškusį vėmimą ir virškinimo trakto skausmą.

Vaičių 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 vaistinių preparato, reikia stebėti ir taikyti atitinkamas pagalbinio gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EA01

Veikimo mechanizmas

Imatinibas yra nedidelė baltymo tirozino kinazės inhibitoriaus molekulė, kuri stipriai slopina Bcr-Abl tirozino kinazės (TK) aktyvumą, taip pat keleto TK receptorių aktyvumą: Kit, c-Kit proto-onkogeną koduojančio kamieninių ląstelių faktoriaus (angl. *stem cell factor* – SCF) receptorių, diskoidino domeno receptorių (DDR1 ir DDR2), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (angl. *colony stimulating factor receptor* – CSF-1R) bei trombocituose esančius 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 proteintirozinkinazės 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 šviežioje leukeminėje ląstelėje, gautoje iš *Philadelphia* chromosomai teigiamų LML ir ūmine limfoblastine leukemija (ÜLL) 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 (*platelet-derived growth factor*, PDGF) tirozinkinazių receptorių, PDGF-R, kamieninių ląstelių faktoriaus (*stem cell factor*, SCF), c-Kit inhibitorius. Jis slopina PDGF ir SCF medijuojamus ląstelių procesus. *In vitro* imatinibas slopina proliferaciją ir indukuoja virškinimo trakto stromos naviko (VTSN) ląstelių, kurios ekspresuoja aktyvintą *kit* mutaciją, apoptozę. MDS/MPL, HES/LEL ir DFSP patogenezėje svarbus PDGF receptorių ar Abl baltymo tirozino kinazės aktyvavimas, kurį gali skatinti jungimasis 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 bendra hematologinio ir citogenetinio atsako dalimi ir gyvenimo trukme be ligos progresavimo. Išskyrus su naujai diagnozuota lėtine LML faze susijusį tyrimą, kontroliuotų klinikinių tyrimų, įrodančių klinikinę naudą, t. y., nuo ligos priklausomų požymių išnykimą ar pailgėjusią gyvenimo trukmę, neatlikta.

Atlikti trys dideli tarptautiniai, atviri, nekontroliuojami II fazės tyrimai pacientams, kuriems buvo *Philadelphia* chromosomai teigiamos (Ph +) LML progresavusi, blastinė ar akceleracijos fazė, kitos Ph + leukemijos ar LML lėtinė fazė, bet neefektyvus ankstesnis gydymas interferonu alfa (IFN). Vienas didelis, atviras, daugiacentris, tarptautinis randomizuotas III fazės tyrimas atliktas pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota Ph + LML. Be to, vaikai ir paaugliai buvo gydomi dviejų I fazės tyrimų ir vieno II fazės tyrimo metu.

38–40 % visuose tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo ≥ 60 metų ir 10–12 % – ≥ 70 metų.

Šio III fazės tyrimo suaugusiųjų tarpe metu buvo lygintas gydymas vienu Imatinib Accord ir gydymas interferonu alfa (IFN) su citarabinu (Ara-C). Pacientams, kuriems negauta atsako (po 6 mėnesių gydymo nebuvo visiško hematologinio atsako (VHA), po 24 mėnesių padidėjo BKK, nebuvo ryškaus citogenetinio atsako (MCyR)), atsakas išnyko (išnyko VHA ar MCyR) ar visiškai netoleravo gydymo, buvo leista keisti gydymą į alternatyvų (kitos grupės). Imatinib Accord grupės pacientai vartojo po 400 mg vaistinio preparatoper parą. IFN grupės tiriamieji buvo gydomi po 5 milijonus TV/m² IFN per parą į poodį kartu su poodiniu Ara-C po 20 mg/m² per parą 10 dienų per mėnesį.

Iš viso atsitiktinai atrinkti 1106 pacientai, po 553 kiekvienoje grupėje. Pradinės abiejų grupių pacientų savybės buvo labai panašios. Vidurinis amžius buvo 51 metai (ribos – 18–70 metų), 21,9 % pacientų – ≥ 60 metų. Iš jų buvo 59 % vyrų ir 41 % moterų; 89,9 % baltosios rasės ir 4,7 % juodaodžių. Praėjus septyneriems metams po paskutinio paciento įtraukimo į tyrimą, pirmos eilės gydymo trukmės mediana buvo 82 mėnesiai Imatinib grupėje ir 8 mėnesiai IFN grupėje. Antros eilės gydymo Imatinib trukmės mediana buvo 64 mėnesiai. Pacientų, gavusių pirmos eilės gydymą Imatinib, vidutinė paros dozė buvo 406 ± 76 mg. Pagrindinis veiksmingumą atspindintis tyrimo rezultatas yra gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. Progresavimas apibūdinamas bet kuriuo iš šių reiškinų: progresavimas iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės, mirtis, išnykę VHA ar MCyR, arba pacientams, kuriems negaunama VHA, didėjantis BKK skaičius nepaisant tinkamo gydymo. Svarbiausi antriniai rezultatai yra didysis citogenetinis atsakas, hematologinis atsakas, molekulinis atsakas (minimalios liekamosios ligos vertinimas), laikas iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės ir gyvenimo trukmė. Atsako duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė Atsakas, gautas naujai diagnozuotos LML tyrimo metu (84 mėnesių duomenys)

(Geriausio atsako dažnis)	Imatinib n = 553	IFN+Ara-C n = 553
Hematologinis atsakas		
VHA dalis n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % PI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Citogenetinis atsakas		
Didysis atsakas n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % PI]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Visiškas CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Dalinis CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekulinis atsakas**		
Didysis atsakas po 12 mėnesių (%)	153/305 = 50,2 %	8/83 = 9,6 %
Didysis atsakas po 24 mėnesių (%)	73/104 = 70,2 %	3/12 = 25 %
Didysis atsakas po 84 mėnesių (%)	102/116 = 87,9 %	3/4 = 75 %
* p<0,001, Fisher tikslus testas		
** procentinė molekulinio atsako dalis paremta turimomis imtimis		
Hematologinio atsako kriterijai (bet koks atsakas turi būti patvirtintas po ≥ 4 savaičių): BKK < 10 x 10 ⁹ /l, trombocitų < 450 x 10 ⁹ /l, mielocitų+metamielocitų < 5 % kraujyje, kraujyje nėra blastų ir promielocitų, bazofilų < 20 %, nėra ekstramedulinių židinių. Citogenetinio atsako kriterijai: visiškas (0 % Ph + metafazės), dalinis (1–35 %), mažas (36–65 %) ar mažiausias (66–95 %). Didysis atsakas (0–35 %) apima visišką ir dalinį atsaką. Didžiojo molekulinio atsako kriterijai: periferiniame kraujyje Bcr-Abl transkriptų kiekio sumažėjimas ≥ 3 logaritmais (matuojama realaus laiko kiekybiniu atvirkštinės transkriptazės PGR tyrimu), lyginant su standartizuota pradine reikšme.		

Skyrus pirmos eilės gydymą, visiško hematologinio atsako, didžiojo citogenetinio atsako ir visiško citogenetinio atsako dalis nustatyta naudojant Kaplan-Meier metodą, atsako nebuvimo atveju

cenzūruojant pagal paskutinės apžiūros duomenis. Naudojant šį metodą nustatyti nuo 12 iki 84 gydymo mėnesiais suminiai atsako į pirmos eilės gydymą Imatinib dažniai: VHA nuo 96,4 % iki 98,4 % ir CCyR nuo 69,5 % iki 87,2 % atitinkamai.

Per 7 metų stebėjimo laikotarpį Imatinib grupėje nustatyti 93 (16,8 %) ligos progresavimo reiškiniai: 37 (6,7 %) ligos progresavimo iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės atvejai, 31 (5,6 %) MCyR išnykimo atvejai, 15 (2,7 %) VHA išnykimo arba BKK skaičiaus padidėjimo atvejų ir 10 (1,8 %) su LML nesusijusios mirties atvejų. Tuo tarpu IFN + Ara-C grupėje nustatyti 165 (29,8 %) reiškiniai, iš kurių 130 kilo pirmos eilės gydymo IFN + Ara-C metu.

Nustatyta pacientų dalis, kuriems liga neprogresavo iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės praėjus 84 mėnesiams, buvo reikšmingai didesnė Imatinib grupėje, lyginant su IFN grupe (92,5 %, lyginant su 85,1 %, $p < 0,001$). Gydymo laikui ilgėjant, kasmet nustatomas ligos progresavimo iki akceleracijos fazės arba blastų krizės dažnis mažėjo ir buvo mažesnis kaip 1 % kasmet ketvirtaisiais ir penktaisiais metais. Praėjus 84 mėnesiams, išgyvenusiųjų be ligos progresavimo dalis buvo tokia: 81,2 % Imatinib grupėje ir 60,6 % kontrolinėje grupėje ($p < 0,001$). Ligos bet kokio progresavimo dažnis Imatinib grupėje taip pat mažėjo visą laiką.

Iš viso Imatinib ir IFN-Ara-C grupėse mirė atitinkamai 71 (12,8 %) ir 85 (15,4 %) pacientai. Praėjus 84 mėnesiams, nustatytas toks bendrasis išgyvenamumas: 86,4 % (83, 90) Imatinib grupėje ir 83,3 % (80, 87) IFN+Ara-C grupėje, ($p = 0,073$, logaritminio rango kriterijus). Ši „laiko iki reiškinio“ tyrimo tikslą smarkiai veikė didelis gydymo IFN+Ara-C keitimo gydymu Imatinib dažnis. Toliau tiriant naujai diagnozuotos lėtinės LML fazės gydymo Imatinib poveikį gyvenimo trukmei, atlikta aukščiau minėtų duomenų apie Imatinib vartojimą ir kito III fazės tyrimo, kuriame naudojamas tokia pat tvarka skiriamas IFN-Ara-C ($n = 325$), pirminių duomenų retrospektyvioji analizė. Atlikus šią retrospektyviąją analizę, įrodytas Imatinib pranašumas, lyginant su IFN-Ara-C, bendrojo išgyvenamumo atžvilgiu ($p < 0,001$); per 42 mėnesius mirė 47 (8,5 %) Imatinib vartoję pacientai ir 63 (19,4 %) IFN+Ara-C vartoję pacientai.

Nustatyta, kad citogenetinio ir molekulinio atsako laipsnis turi akivaizdų poveikį ilgalaikiams gydymo Imatinib rezultatams. Nors nustatyta, kad 96 % (93 %) pacientų, kuriems po 12 mėnesių buvo stebimas CCyR (PCyR), liga neprogresavo iki akceleracijos fazės ar blastinės krizės praėjus 84 mėnesiams, tik 81 % pacientų, kuriems po 12 mėnesių nebuvo stebima MCyR, liga neprogresavo iki išplitusios LML praėjus 84 mėnesiams (bendrasis $p < 0,001$, tarp CCyR ir PCyR $p = 0,25$). Pacientams su Bcr-Abl transkriptų sumažėjimu mažiausiai 3 logaritmais per 12 mėnesių tikimybė išlikti be ligos progresijos iki akceleracijos fazės/blastinės krizės buvo 99 % per 84 mėnesius. Panašūs rezultatai gauti, remiantis per 18 mėnesių laikotarpį gautų duomenų analize.

Šio tyrimo metu dozė buvo galima didinti nuo 400 mg per parą iki 600 mg per parą, po to nuo 600 mg per parą iki 800 mg per parą. Per 42 mėnesių stebėjimo laikotarpį 11 pacientų buvo registruotas citogenetinio atsako netekimas (per 4 savaites). Iš šių 11 pacientų 4 pacientams dozė buvo padidinta iki 800 mg per parą, iš jų dviem buvo vėl gautas citogenetinis atsakas (vienam – dalinis ir kitam – visiškas, vėliau pastarajam buvo gautas ir molekulinis atsakas), tuo tarpu iš 7 pacientų, kuriems dozė nebuvo didinta, tik vienam vėl buvo gautas visiškas citogenetinis atsakas. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų procentas buvo didesnis tarp 40 pacientų, kuriems dozė buvo padidinta iki 800 mg per parą, lyginant su pacientų populiacija iki dozės didinimo ($n = 551$). Dažnesnės buvo šios nepageidaujamos reakcijos: kraujavimas į virškinimo traktą, konjunktyvitas bei transaminazių ar bilirubino koncentracijos padidėjimas. Kitos nepageidaujamos reakcijos registruotos tuo pačiu dažniu ar rečiau.

Lėtinė fazė, nesėkmingas gydymas interferonu

532 suaugusieji pacientai buvo gydomi pradine 400 mg doze. Jie buvo suskirstyti į tris pagrindines kategorijas: hematologinės nesėkmės (29 %), citogenetinės nesėkmės (35 %) ar interferono netoleravimo (36 %). Prieš tai pacientai buvo gydyti interferono doze $\geq 25 \times 10^6$ TV per savaitę (vidurinė gydymo trukmė 14 mėnesių), visiems jiems buvo vėlyvoji lėtinė ligos fazė, vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės patvirtinimo – 32 mėnesiai. Svarbiausias tyrimo efektyvumo kintamasis buvo didžiojo citogenetinio atsako (visiško ir dalinio atsako, 0–35 % Ph + metafazių kaulų čiulpuose) dažnis.

Šio tyrimo metu 65 % pacientų gautas didysis citogenetinis atsakas: visiškai – 53 % (patvirtintas 43 %) pacientų (3 lentelė). Visiškai hematologinis atsakas gautas 95 % pacientų.

Akceleracijos fazė

Tyrimė dalyvavo 235 suaugusieji pacientai, kuriems buvo ligos akceleracijos fazė. Pirmieji 77 pacientai buvo pradėti gydyti 400 mg doze, paskui protokolą buvo papildytas, ir kitiems 158 pacientams leista vartoti pradinę 600 mg dozę.

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visiškai hematologiniu atsaku, išnykusiais leukemijos požymiais (t. y., išnykusiais blastais iš kaulų čiulpų ir kraujo, bet nevysiškai atsigavusiam periferiniam kraujui kaip esant visiškai atsakui) ar grįžimu į lėtinę LML fazę, dažnis. Visiškai hematologinis atsakas patvirtintas 71,5 % pacientų (3 lentelė). Svarbu tai, kad 27,7 % tiriamųjų gautas didysis citogenetinis atsakas, kuris visiškai buvo 20,4 % (patvirtintas 16 %). Pacientams, gydytiems 600 mg doze, nustatyta išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo mediana buvo atitinkamai 22,9 ir 42,5 mėnesių.

Mieloblastinė krizė

Tyrimė 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 protokolą buvo papildytas, kad galima būtų skirti didesnę dozę, taigi kiti 223 pacientai buvo pradėti gydyti 600 mg doze.

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visiškai hematologiniu atsaku, išnykusia leukemija ar grįžimu į lėtinę LML fazę, vertinant pagal tuos pačius kriterijus kaip ir akceleracijos fazės tyrimo metu, 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 trukmė buvo atitinkamai 7,7 mėn. ir 4,7 mėn.

Limfoblastinė krizė

Nedaug ($n = 10$) pacientų buvo įtraukti į I fazės tyrimą. Hematologinio atsako dažnis buvo 70 %, jo trukmė – 2–3 mėnesiai.

3 lentelė LML tyrimų suaugusiųjų tarpe atsakas

	Tyrimas 0110 37 mėnesių duomenys Lėtinė fazė, nesėkmingas gydymas IFN ($n = 532$)	Tyrimas 0109 40,5 mėnesių duomenys Akceleracijos fazė ($n = 235$)	Tyrimas 0102 38 mėnesių duomenys Mieloblastinė krizė ($n = 260$)
	% pacientų (PI_{95} %)		
Hematologinis atsakas ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Visiškai hematologinis atsakas (VHA)	95 %	42	8 %
Išnykusi leukemija (NEL)	Nepateikiama	12	5 %
Grįžimas į lėtinę fazę (GLF)	Nepateikiama	17 %	18 %
Didysis citogenetinis atsakas ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)

Visiškas	53 %	20 %	7 %
(Patvirtintas ³) [95 % PI]	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
Dalinis	12 %	7 %	8 %

¹ Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai turi būti patvirtinti po ≥ 4 savaitių):
VHA: Tyrimas 0110 [BKK < 10 x 10⁹/l, trombocitų < 450 x 10⁹/l, mielocitų+metamielocitų < 5 % kraujyje, nėra blastų ir promielocitų kraujyje, bazofilų < 20 %, nėra ekstramedulinių židinių] ir tyrimuose 0102 ir 0109 [ANS ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocitų ≥ 100 x 10⁹/l, nėra blastų kraujyje, blastų < 5 % kraujo čiulpuose, nėra ekstramedulinės ligos]
NEL Tokie pat kriterijai kaip VHA, bet ANS ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l (tik 0102 ir 0109)
GLF < 15 % blastų KČ ir PK, < 30 % blastų+promielocitų KČ ir PK, < 20 % bazofilų PK, nėra kitos, išskyrus blužnies ir kepenų, ekstramedulinės ligos (tik 0102 ir 0109).
KČ = kaulų čiulpai, PK = periferinis kraujas
² **Citogenetinio atsako kriterijai:**
Didįjį atsaką sudaro visiškas ir dalinis atsakas: visiškas (0 % Ph + metafazių), dalinis (1–35 %)
³ Visiškas citogenetinis atsakas patvirtinamas antrą kartą citogenetiškai vertinant kaulų čiulpus praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirminio kaulų čiulpų tyrimo.

Vaikai ir paaugliai

Iš viso 26 jaunesni kaip 18 metų 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, MCyR dažnis – 77 %.

II fazės atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas, sergantis naujai diagnozuota ir negydyta lėtinės fazės LML. Pacientai buvo gydomi imatinibu 340 mg/m² doze be pertraukų, nes nebuvo dozės ribojančio nepageidaujamo poveikio. Gydytas imatinibu sukėlė greitą atsaką vaikų, sergančių naujai diagnozuota LML su 78 % VHA, tarpe po 8 gydymo savaitių. Aukštas VHA lygis yra susijęs su išsivysčiusiu 65 % visišku citogenetiniu atsaku (CCyR), kuris lygintinas su duomenimis suaugusiųjų tarpe. Be to, buvo stebimas 16 % dalinis citogenetinis atsakas (PCyR), kai MCyR dažnis – 81 %. Daugumai pacientų, pasiekusių CCyR, tarp 3 ir 10 mėnesių išsivystė CCyR su atsako trukmės mediana, remiantis Kaplan-Meier 5,6 mėnesių išgyvenamumo rodikliu.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo 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

Pirmą kartą diagnozuota Ph + ŪLL

Kontroliuojamo (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 pilno 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, buvo paskirtas pagalbinis gydymas imatinibu, pilnas 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 papildomą chemoterapiją (žr. 4 lentelę), po 8 savaitių bcr-abl transkriptų kiekis buvo vienodas abiejose grupėse. Kaip ir tikėtasi planuojant tyrimą, skirtumo tarp remisijos trukmės, laiko be ligos ir gyvenimo trukmės nebuvo, nors pacientų, kuriems buvo pasiektas pilnas molekulinis atsakas ir išliko minimali liekamoji liga, buvo geresni ir remisijos trukmės ($p = 0,01$) ir laiko 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. 4 lentelę) pilno 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). Pilno molekulinio atsako dažnis buvo 48 % (49 iš 102 pacientų, kuriuos buvo galima vertinti). Laikas be ligos (DSF) ir gyvenimo trukmė (OS) pastoviai viršijo 1 metus ir buvo aukštesni kaip anksčiau nustatyti (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) dvejuose tyrimuose (AJP01 ir AUS01).

4 lentelė Chemoterapijos gydymas, taikomas kartu su imatinibu

ADE10 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5-ąją dieną; CP 200 mg/m ² i.v., 3, 4, 5-ąją dieną; MTX 12 mg intratekaliai, 1-ąją dieną.
Remisijos sukėlimas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 6-7 dieną, 13-16-ąją dieną; VCR 1 mg i.v., 7, 14-ąją dieną; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 valandos), 7, 8, 14, 15-ąją dieną; CP 500 mg/m ² i.v. (1 valanda) 1-ąją dieną; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22-25, 29-32-ąją dienas.
Konsoliduojantis gydymas I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 valandos), 1, 15-ąją dieną; gerti 6-MP 25 mg/m ² , 1-20-ąją dienas.
Konsoliduojantis gydymas II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5-ąją dienas; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5-ąją dienas.
AAU02 tyrimas	
Pradinis gydymas (<i>de novo</i> Ph + ALL)	Daunorubicinas 30 mg/m ² i.v., 1-3-ąją dienas, 15-16-ąją dienas; VCR bendra dozė 2 mg i.v., 1, 8, 15, 22-ąją dieną; CP 750 mg/m ² i.v., 1, 8-ąją dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-7, 15-21-ąją dienas; gerti IDA 9 mg/m ² , 1-28-ąją dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22-ąją dieną; Ara-C 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22-ąją dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22-ąją dieną.
Konsoliduojantis gydymas (<i>de novo</i> Ph + ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 valandos), 1-4-ąją dienas; mitoksantronas 10 mg/m ² i.v. 3-5-ąją dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1-ąją dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1-ąją dieną.
ADE04 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5-ąją dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3-5-ąją dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1-ąją dieną.
Pradinis gydymas I	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5-ąją dienas; VCR 2 mg i.v., 6, 13, 20-ąją dieną; daunorubicinas 45 mg/m ² i.v., 6-7, 13-14-ąją dieną.

Pradinis gydymas II	CP 1 g/m ² i.v. (1 valanda), 26, 46-ąją dieną; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 28-31, 35-38, 42-45-ąją dienas; gerti 6-MP 60 mg/m ² , 26-46-ąją dienas.
Konsoliduojantis gydymas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5-ąją dienas; vindezinas 3 mg/m ² i.v., 1-ąją dieną; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 valandos), 1-ąją dieną; etopozidas 250 mg/m ² i.v. (1 valanda) 4-5-ąją dienas; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 5-ąją dieną.
AJP01 tyrimas	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 valandos), 1-ąją dieną; daunorubicinas 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-3-ąją dienas; vinkristinas 1,3 mg/m ² i.v., 1, 8, 15, 21-ąją dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² /per parą.
Konsoliduojantis gydymas	Pakaitinis chemoterapijos kursas: aukštos dozės chemoterapija su MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1-ąją dieną, ir Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 valandų), 2-3 dieną-ąją, 4 kursas.
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1-ąją dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-5-ąją dienas.
AUS01 tyrimas	
Pradinis-konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 1-3-ąją dienas; vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11-ąją dieną; doksorubicinas 50 mg/m ² i.v. (24 valandos), 4-ąją dieną; DEX 40 mg/per parą 1-4-ąją dienas ir 11-14-ąją dienas, keičiamas MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1-ąją dieną, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 valandos, 12 valandų), 2-3-ąją dieną (iš viso 8 kursai).
Palaikomasis gydymas	VCR 2 mg i.v. kas mėnesį 13 mėnesių; gerti prednizoloną po 200 mg, 5 dienas per mėnesį 13 mėnesių.
Visi gydymo režimai taikomi vartojant steroidų CNS ligų profilaktikai.	
Ara-C: citozino arabinosidas; CP: ciklofosfamidai; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną.	

Vaikai

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 imatinib (po 340 mg/m² per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinib buvo skiriamas netolygiai, skirtingose kohortose vaistinio preparato buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradėdamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinib (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinib dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinib 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 imatinib (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.

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

Konsoliduojančio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 1-5-ąją dieną Ifosfamidą (1,8 g/m ² per parą, IV): 1-5-ąją dieną MESNA (po 360 mg/m ² dozę q3h, 8 dozės per parą, IV): 1-5-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės IT Metotreksatas (dozė priklausomai nuo amžiaus): TIK 1-ąją dieną Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 8, 15-ąją dieną
Konsoliduojančio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV 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, IV): 2-ąją ir 3-iąją dienomis G-CSF (5 µg/kg, SC): 4-13-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės
Reindukcinio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 8 ir 15-ąją dieną DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m ² , IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 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-ąją dieną ir 15-21-ąją dieną
Intensyvinimo blokas 1 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17-ąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną CPM (300 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną MESNA (150 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): 43, 44-ąją dienomis L-ASP (6000 TV/m ² , IM): 44-ąją dieną
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 8 ir 15-ąją dienomis DAUN (45 mg/m ² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m ² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m ² , IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 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-ąją dieną ir 15-21-ąją dieną
Intensyvinimo blokas 2 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17-ąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną CPM (300 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną MESNA (150 mg/m ² per parą, IV): 22-26-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36-ąją dieną arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): 43, 44-ąją dienomis L-ASP (6000 TV/m ² , IM): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas	MTX (5 g/m ² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną

(8 savaitių trukmės ciklai) 1–4 ciklai	Leukovorinas (75 mg/m ² po 36 valandų, IV; 15 mg/m ² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1, 29-ąją dienomis VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1, 29-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5-ąją dieną; 29-33-ąją dieną 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 8-28-ąją dieną Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m ² , IV): 29-33-ąją dieną CPM (300 mg/m ² , IV): 29-33-ąją dieną MESNA IV 29-33-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 34-43-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaitių 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, IV): 1, 29-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5-ąją dieną; 29-33-ąją dieną 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 11-56-ąją dieną (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-ąją dienomis
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 6-12 ciklai	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29-ąją dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5-ąją dieną; 29-33 dieną 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 1-56-ąją dieną Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50-ąją dienomis

G-CSF = granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, VP-16 = etoposidas, MTX = metotreksatas, IV = į veną, SC = po oda, IT = intratekaliai (į pavoratinklinę ertmę), PO = per burną, IM = 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 % (pilno – 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, gyvenimo trukmės 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. Kontroluotų klinikinių tyrimų, rodančių klinikinį pranašumą arba padidėjusį išgyvenamumą, neatlikta. Viena atvira, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriama imatinibo efektyvumas 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 imatinibu 400 mg per parą doze. Trys pacientai pasiekė visišką hematologinį atsaką (VHA) ir vienas – dalinį hematologinį atsaką (DHA). Pradinio tyrimo 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 accord saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, kuriems nustatyta mieloproliferacinių navikų ir PDGFR- β geno pakitimų bei kuriems buvo skiriamas gydymas imatinibu. Į šį registrą buvo įtraukti 23 pacientai, ir jiems skirtos imatinibo 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 imatinibu 400 mg doze, kiti 3 pacientai gavo mažesnes dozes. Vienuolikai pacientų buvo nustatyti PDGF genų pakitimai, 9 iš jų pasiekė VHA ir 1 DHA. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 79 metų. Remiantis atnaujinta informacija apie 6 iš 11 pacientų nesename straipsnyje, paaiškėjo, jog 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. Šie pacientai gavo imatinibo vidutiniškai 47 mėnesius (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. Hematologinis ir citogenetinis atsakai buvo atitinkamai pastovūs vidutiniškai 49 mėnesius (ribos 19-60) ir 47 mėnesius (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 visiškasis hematologinis atsakas, citogenetinis atsakas ir (arba) klinikinis atsakas.

Klinikiniai HES/LEL tyrimai

Viename atviraime, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas imatinibo efektyvumas 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 imatinibu 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 lydimą kinazę. Be to, keturiems HES sergantiems pacientams buvo nustatyta teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą kinazę kituose 3 aprašytuose atvejuose. Visi 65 pacientai su teigiama FIP1L1-PDGFR α lydimą 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 pilną molekulinę remisiją vidutiniškai stebint 28 mėnesius (13-67 mėnesius). 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.

Klinikiniai pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs VTSN, tyrimai

Vienas II fazės atviras, randomizuotas, nekontroliuojamas tarptautinis tyrimas buvo atliktas su pacientais, kuriems buvo nerezekuotinas ar metastazavęs piktybinis virškinimo trakto stromos navikas (VTSN). Šiame tyrime dalyvavo 147 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti gerti po 400 mg arba po 600 mg vieną kartą per parą iki 36 mėn. Šių pacientų amžius buvo nuo 18 iki 83 metų, jiems buvo nustatyta patologinė Kit + piktybinio VTSN, kuris buvo nerezekuotinas ir (ar) metastazavęs, diagnozė. Rutiniškai buvo atliktas imunohistocheminis tyrimas su Kit antikūnais (A-4502, triušių polikloninis antiserumas, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) pagal avidino-biotino-peroksidazės komplekso metodo analizę po antigeno sugrąžinimo.

Svarbiausias veiksmingumo įrodymas – objektyvus atsako dažnis. Buvo reikalaujama naviką išmatuoti bent vienoje vietoje. Atsakas apibūdintas pagal *Southwestern Oncology Group (SWOG)* kriterijus.

Duomenys pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė Geriausias naviko atsakas STIB2222 (VTSN) tyrimo metu

	Visos dozės (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Geriausias atsakas	
Visiškas atsakas	1 (0,7)
Dalinis atsakas	98 (66,7)
Stabili liga	23 (15,6)
Progresuojanti liga	18 (12,2)
Neįvertinama	5 (3,4)
Nežinoma	2 (1,4)

Dviejų dozių grupių atsako dažnis nesiskyrė. Preliminariais duomenimis, reikšmingam skaičiui pacientų, kurių liga buvo stabili, ilgiau gydant buvo gautas dalinis atsakas (stebėjimo periodo mediana 31 mėnesių). Atsako trukmės mediana buvo 13 savaičių (95 % PI 12–23). Periodo iki gydymo nesėkmės pacientams, kuriems buvo gautas atsakas, mediana buvo 122 savaitės (95 % PI 106–147), o bendroje tyrimo populiacijoje ji buvo 84 savaitės (95 % PI 71–109). Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo gauta. Kaplan-Meier išgyvenamumo po 36 mėnesių stebėjimo periodo rodiklis buvo 68 %.

Dviejų klinikinių tyrimų metu (tyrimas B2222 ir tarpgrupinis tyrimas S0033) imatinibo paros dozė buvo padidinta iki 800 mg pacientams, kurių liga progresavo vartojant mažesnes 400 mg ar 600 mg paros dozes. Iki 800 mg paros dozė buvo padidinta iš viso 103

pacientams; 6 pacientams buvo gautas dalinis atsakas, 21 pacientui po dozės padidinimo liga stabilizavosi, bendroji klinikinė nauda buvo 26 %. Remiantis turimais saugumo duomenimis, dozės didinimas nuo mažesnių 400 mg ar 600 mg dozių per parą iki 800 mg per parą imatinibo saugumo rodiklį, atrodo nepaveikė.

Klinikiniai adjuvantinio VTSN gydymo tyrimai

Pagalbiniam VTSN gydymui naudojamas imatinibas buvo tirtas daugiacentrio, dvigubai aklo, ilgalaikio gydymo, placebo kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (Z9001), kuriame dalyvavo 773 pacientai, metu. Šie pacientai buvo 18–91 metų amžiaus. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtinta pirminio VTSN su imunocheminiu būdu nustatyta Kit baltymo ekspresija diagnozė ir kurių naviko didžiausias matmuo buvo ≥ 3 cm bei kuriems prieš 14-70 dienų iki įtraukimo į tyrimą buvo atlikta radikali pirminio VTSN rezekcija. Po pirminio VTSN rezekcijos pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: imatinibo 400 mg per parą arba placebo grupes (gydymas buvo skiriamas vienerius metus).

Pirminė vertinamoji klinikinio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. recurrence-free survival – RFS), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Imatinibas reikšmingai pailgino RFS rodiklį; 75 % pacientų, kuriems nepasireiškė ligos recidyvas 38 mėnesius, lyginant su 20 mėnesių laikotarpiu placebo grupėje (95 % PI, [30 - nevertintinas]; [14 - nevertintinas], atitinkamai); (rizikos santykis = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Vertinant po vienerių gydymo metų, bendrojo RFS rodiklis imatinibo grupėje buvo reikšmingai geresnis lyginant su placebo grupe (atitinkamai 97,7 % ir 82,3 %; $p < 0,0001$). Taigi, ligos recidyvo atsiradimo rizika buvo sumažinta apytiksliai 89 %, lyginant su placebo (rizikos santykis = 0,113 [0,049-0,264]).

Pacientams po pirminio VTSN operacinio gydymo ligos recidyvo rizika buvo įvertinta retrospektyviai, remiantis toliau nurodytais prognostiniais veiksniais: naviko dydžiu, mitozės indeksu ir naviko lokalizacija. Mitozės indekso duomenys surinkti 556 pacientams iš 713 atrinktos gydymui (angl. *intention-to-treat* – ITT) populiacijos asmenų. Remiantis Jungtinių valstijų sveikatos nacionalinio instituto (United States National Institutes of Health - NIH) ir Ginkluotųjų pajėgų patologijos instituto (Armed Forces Institute of Pathology – AFIP) sudaryta rizikos klasifikacija, pacientų pogrupių analizės rezultatai pateikti 7 lentelėje. Žemos ir labai žemos rizikos grupėje vaistinio preparato naudos nepastebėta. Bendram išgyvenamumui naudos nepastebėta.

7 lentelė Z9001 klinikinio tyrimo RFS analizės pagal NIH ir AFIP rizikos klasifikacijos santrauka

Rizikos kriterijai	Rizikos lygis	Atvejų skaičius / Pacientų skaičius	RFS dažnis (%)	
			12 mėn.	24 mėn.

		Pacientų skaičius	Imatinibas lyginant su placebo	Bendrasis rizikos santykis (95 %)	Imatinibas lyginant su placebo	Imatinibas lyginant su placebo
NIH	Maža	29,5	0/86 ir 2/90	N.R.	100 ir 98,7	100 ir 95,5
	Vidutinė	25,7	4/75 ir 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 ir 94,8	97,8 ir 89,5
	Didelė	44,8	21/140 ir 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 ir 64,0	80,7 ir 46,6
AFIP	Labai maža	20,7	0/52 ir 2/63	N.R.	100 ir 98,1	100 ir 93,0
	Maža	25,0	2/70 ir 0/69	N.R.	100 ir 100	97,8 ir 100
	Vidutinė	24,6	2/70 ir 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 ir 90,8	97,9 ir 73,3
	Didelė	29,7	16/84 ir 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 ir 56,1	79,9 ir 41,5

* Visas stebėjimo laikotarpis; NR – Nenustatytas

Atlikto antrojo daugiacentrio atvirojo III fazės tyrimo (SSG XVIII/AIO) metu buvo lyginamas VTSN sergančių pacientų po chirurginės naviko rezekcijos 12 mėnesių trukmės gydymas su 36 mėnesių trukmės gydymu 400 mg imatinibo paros doze, kai buvo viena iš toliau nurodytų sąlygų: naviko skersmuo > 5 cm ir mitozijų skaičius > 5/50 didelės didinamosios galios laukų (DDGL); arba naviko skersmuo > 10 cm ir bet koks mitozijų skaičius; arba bet kokio skersmens navikas ir mitozijų skaičius > 10/50 DDGL; arba navikas plyšęs į pilvaplėvės ertmę. Tyrime sutiko dalyvauti ir buvo atrinkti iš viso 397 pacientai (199 pacientams skirtas 12 mėnesių trukmės gydymas, o 198 pacientams skirtas 36 mėnesių trukmės gydymas), jų amžiaus mediana buvo 61 metai (svyravo nuo 22 iki 84 metų). Vidutinė stebėjimo laikotarpio mediana buvo 54 mėnesiai (nuo randomizacijos dienos iki tyrimo pabaigos), nuo pirmojo paciento atrankos iki tyrimo pabaigos dienos praėjo iš viso 83 mėnesiai.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos recidyvo (angl. *recurrence-free survival – RFS*), nustatomas kaip laikas nuo randomizacijos dienos iki recidyvo pasireiškimo dienos arba mirties dėl bet kokios priežasties.

Trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino RFS rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (bendrasis rizikos santykis (RS) lygus 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (žr. 8 lentelę, 1 pav.).

Be to, trisdešimt šešių (36) mėnesių trukmės gydymas imatinibu reikšmingai pailgino bendrojo išgyvenamumo rodiklį, lyginant su 12 mėnesių trukmės gydymu imatinibu (RS = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (žr. 8 lentelę, 2 pav.).

Ilgesnė gydymo trukmė (> 36 mėnesių) gali atitolinti kitų recidyvų pasireiškimo pradžią; tačiau šių duomenų reikšmė bendrajam išgyvenamumui iki šiol nežinoma.

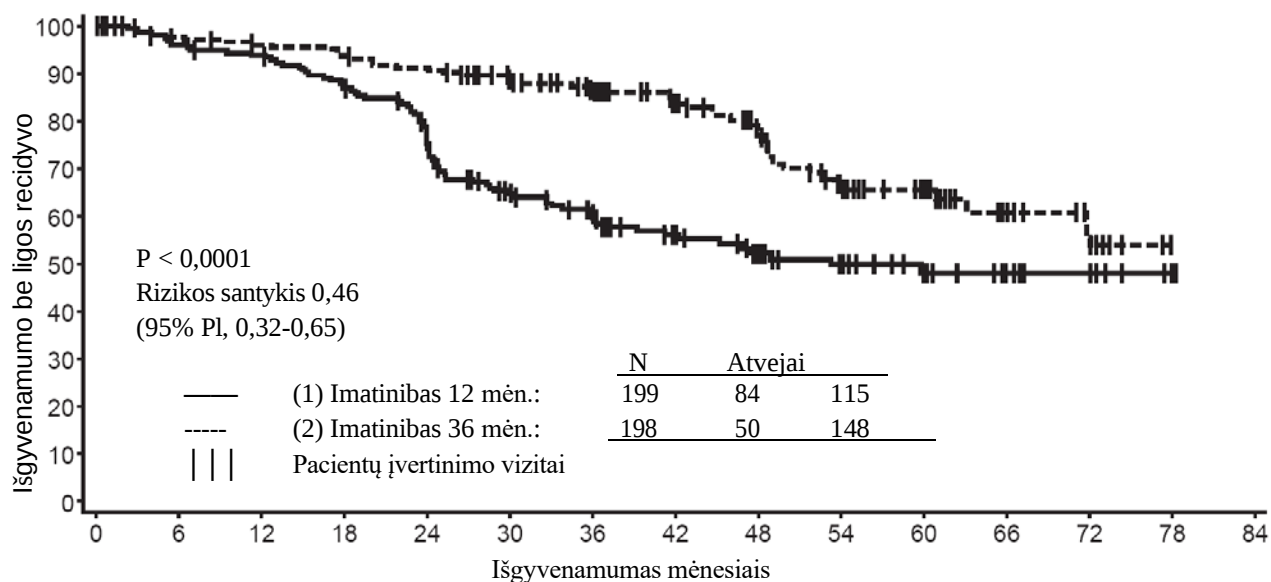
12 mėnesių trukmės ir 36 mėnesių trukmės gydymo grupėse bendrasis mirčių atvejų skaičius buvo, atitinkamai, 25 ir 12.

Atlikus gydymui atrinktos populiacijos analizę (t. y., įtraukiant visos tyrimo populiacijos duomenis) nustatyta, kad 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu buvo veiksmingesnis nei 12 mėnesių trukmės gydymas. Atlikus planuotą pogrupių analizę pagal mutacijos tipą nustatyta, kad 36 mėnesius gydant pacientus, kuriems nustatytos 11 egzono mutacijos, RFS rodiklio rizikos santykis buvo 0,35 [95 % PI: 0,22, 0,56]. Kadangi pasireiškusių recidyvų skaičius buvo nedidelis, negalima pateikti jokių išvadų apie vaistinio preparato poveikį pacientų, kuriems nustatytos kitos retesnės mutacijos, pogrupiams.

8 lentelė 12 mėnesių ir 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu (SSGXVIII/AIO klinikinis tyrimas)

RFS	12 mėnesių trukmės gydymo grupė %(PI)	36 mėnesių trukmės gydymo grupė %(PI)
12 mėnesių	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mėnesiai	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mėnesiai	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mėnesiai	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mėnesių	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Išgyvenamumas		
36 mėnesiai	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mėnesiai	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mėnesių	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

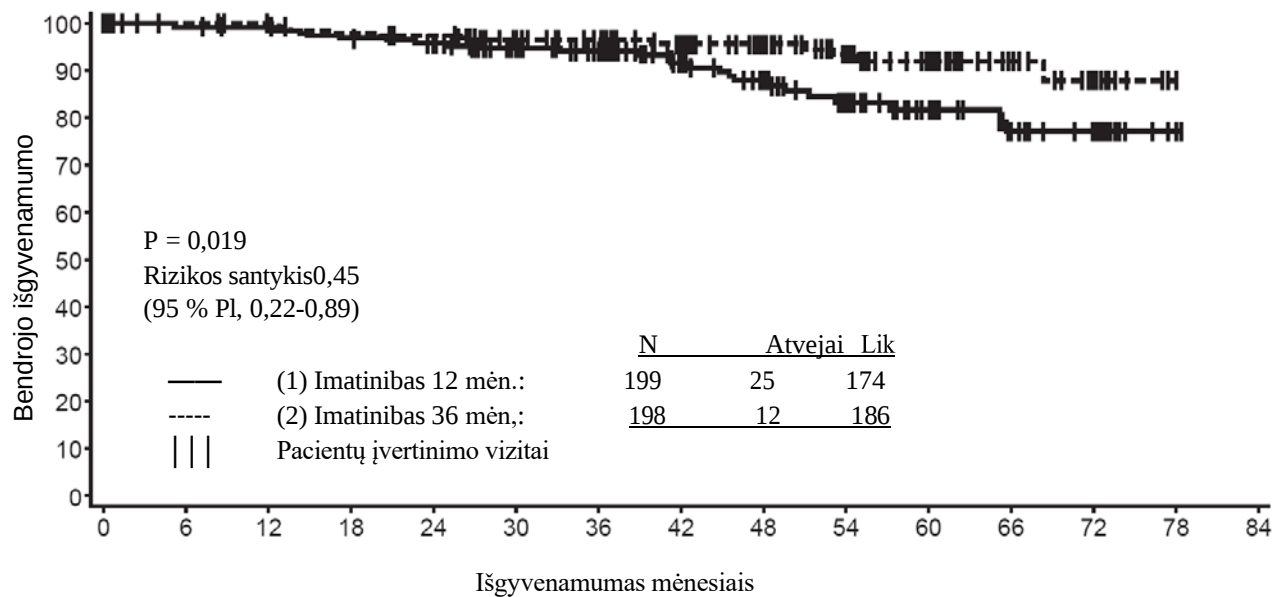
1 pav. Pirminės vertinamosios baigties išgyvenamumo be ligos recidyvo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

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

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo dumenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė:

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

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su c-Kit teigiamais VTSN sergančiais vaikais neatlikta. 7 literatūros šaltiniuose aprašyta 17 pacientų, sirgusių VTSN (su nustatytomis Kit ir PDGFR genų mutacijomis arba be jų). Šių pacientų amžius svyravo nuo 8 metų iki 18 metų, jiems buvo skiriamos imatinibo (kaip adjuvanto arba metastazinės ligos gydymo sudėtinė dalis) dozės nuo 300 mg iki 800 mg per parą. Daugeliui vaikų, kurie buvo gydomi nuo VTSN, trūko duomenų apie nustatytas c-Kit arba PDGFR genų mutacijas, todėl tai galėjo lemti nevienalytes klinikines išėtis.

DFSP klinikiniai tyrimai

Viename II fazės, atvirame, daugiacentriniame, klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo per parą. DFSP sirgusių 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 – pilnas, o 8 - dalinis. Trims pacientams iš tų, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, navikas pašalintas operacijos metu. Gydymo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė - 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sirgusių 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. Vaikui buvo skiriama po 400 mg/m²/per parą, vėliau dozė padidinta iki 520 mg/m²/per parą. 5 pacientams buvo gautas atsakas, 3 – pilnas, 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 vaisto vartojimu nevalgius. Anksčiau atliktos virškinimo trakto operacijos įtaka vaisto absorbcijai netirta.

Pasiskirstymas

Kai susidaro kliniškai reikšminga imatinibo koncentracija, apie 95 % vaisto jungiasi su plazmos baltymais (pagal eksperimentus *in vitro*), daugiausia su albuminu ir alfa rūgščių 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 vaistų (acetaminofeno, acikloviro, alopurinolio, amfotericino, citarabino, eritromicino, flukonazolio, hidroksišlapalo, norfloksacino, penicilino V) tik eritromicino (IC_{50} 50 μ M) ir flukonazolio (IC_{50} 118 μ M) slopinamas imatinibo metabolizmas gali būti kliniškai reikšmingas.

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 vaistų metabolizmo slopinimas. Imatinibas neturi įtakos 5-fluoruracilio biotransformacijai, tačiau slopina paklitakselio metabolizmą dėl konkurencinio CYP2C8 slopinimo (K_i = 34,7 μ M). Šis K_i rodmuo yra daug didesnis negu tikėtina imatinibo koncentracija pacientų plazmoje, todėl, imatinibą vartojant kartu su 5-fluoruraciliu ar paklitakseliu, sąveikos neturėtų būti.

Eliminacija

Pagal junginio išsiskyrimą po išgertos ¹⁴C-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_{1/2} buvo maždaug 18 val., tai rodo, kad vaistinį preparatą galima vartoti vieną kartą per parą. Geriant 25–1 000 mg imatinibo, vidutinio AUC didėjimas, didėjant

dozei, buvo linijinis 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.

VTSN pacientų farmakokinetika

VTSN sergančių pacientų ekspozicija, kai koncentracija pastovi, buvo 1,5 karto didesnė negu LML sergančių pacientų, vartojančių tą pačią dozę (400 mg per parą). Preliminari VTSN sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad trys kintamieji (albuminas, BKK ir bilirubinas) turi statistiškai patikimą ryšį su imatinibo farmakokinetika. Sumažėjęs albumino kiekis sąlygoja mažesnę klirensą (Cl/f); didesnis BKK skaičius mažina Cl/f. Tačiau šie ryšiai nėra pakankamai ryškūs, kad tektų koreguoti dozę. Šiems pacientams kepenų metastazės gali sąlygoti kepenų nepakankamumą ir susilpnėjusį metabolizmą.

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.

Vaikų ir paauglių farmakokinetika

Abiejų I ir II fazės tyrimų metu nustatyta, kad vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme išgertas imatinibas greitai absorbuojamas. Skiriant vaikams ir paaugliams 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 lengvas 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, 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

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

Imatinibas nebuvo genotoksiškas *in vitro* atliekant bakterijų ląstelių testus (Ames testus), *in vitro* žinduolių ląstelių tyrimus (peliių 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. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniam produkte, taip pat veikė mutageniškai Ames testų metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas peliių 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 reiškinių nestebėta skiriant ≤ 20 mg/kg dozę.

Geriamojo vaistinio preparatoprenatalinės 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 dozė, 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 encefalocela, kaktikaulio nebuvimu ar sumažėjimu ir momenkaulio nebuvimu. Šių reiškinių nestebėta, kai dozė buvo ≤ 30 mg/kg.

Toksinio poveikio vystimuisi tyrimo, atlikto su žiurkių jaunikliais, metu (vaistinio preparato skiriant

nuo 10-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo) naujų organų taikinių nenustatyta, lyginant su žinomais organais taikiniai suaugusioms žiurkėms. Toksinio poveikio jauniklių vystimuisi tyrimo metu poveikis augimui, vėlesniam makšties angos atsidarymui ir apyvarpės atsiskyrimui pastebėtas esant tokiai vaistinio preparato ekspozicijai, kuri maždaug 0,3–2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę. Be to, pastebėta gyvūnų jauniklių kritimo atvejų (maždaug nujunkymo fazėje) esant tokiai vaistinio preparato ekspozicijai, kuri maždaug 2 kartus viršija vidutinę ekspoziciją vaikų populiacijoje skiriant didžiausią rekomenduojamą 340 mg/m² kūno paviršiaus dozę.

Dviejų 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 žūties 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, plonąją žarnyną, prieskydines liaukas, antinksčius ir ne liaukinę skrandžio dalį.

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos stebėtos žiurkėms, kurios gavo nuo 30 mg/kg per parą dozę į priekį kas yra maždaug 0,5 arba 0,3 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 0,4 karto didesnė ekspozicija vaikams ir paaugliams (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, gėrybiniai ir piktybiniai antinksčių šerdinės dalies navikai bei ne liaukinės skrandžio dalies papiloma ar karcinoma stebėtos duodant 60 mg/kg per parą dozę kas yra maždaug 1,7 arba 1 kartus didesnė ekspozicija (pagal AUC) negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 1,2 karto didesnė ekspozicija vaikams ir paaugliams (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 tyrimuose nebuvo registruota kitų, ne neoplastinių širdies ir kraujagyslių sistemos, kasos, endokrininių liaukų ir dantų pažeidimų. Svarbiausi pakitimai buvo širdies hipertrofija ir išsiplėtimas, dėl ko kai kuriems gyvūnėliams pasireiškė širdies nepakankamumo simptomai.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hipromeliozė 6 cps (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė pH 102

Krospovidonas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Talkas (E553b)

Polietilenglikolis (E1521)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

PVC/PVdC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Imatinib Accord 100 mg tabletės

PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 20, 60, 120 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Imatinib Accord 100 mg tabletės taip pat yra tiekiamos PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio perforuotuose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į pakuotes po 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 arba 180x1 plėvele dengtų tablečių.

Imatinib Accord 400 mg tabletės

PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotėje yra 10, 30, arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Imatinib Accord 400 mg tabletės taip pat yra tiekiamos PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio perforuotuose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotose į pakuotes po 30x1, 60x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Imatinib Accord 100 mg tabletės

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

EU/1/13/845/023-027

Imatinib Accord 400 mg tabletės

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

EU/1/13/845/028-030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. balandžio 19 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, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Graikija

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 numatyta 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 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 didelį 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
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės
imatinibas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
60x1 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių
120x1 plėvele dengtų tablečių
180x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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)

Vartoti taip, kaip nurodė gydytojas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVdC/aliuminio lizdinėms plokštelėms
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019
EU/1/13/845/023-027

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imatinib Accord 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 Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės
imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės
imatinibas

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
60x1 plėvele dengtų tablečių
90x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**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)

Vartoti taip, kaip nurodė gydytojas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVdC/aliuminio lizdinėms plokštelėms
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/028-030

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Imatinib Accord 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 Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės
imatinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės

imatinibas

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

1. Kas yra Imatinib Accord ir kam jis vartojamas

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

Imatinib Accord vartojama gydyti suaugusiųjų, vaikų ir paauglių:

- **Lėtinę mieloleukemiją (LML).** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai dažniausiai nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis), pradeda nekontroliuojamai augti.
- **Philadelphia chromosomai teigiamai ūminei limfoleukemijai (Ph teigiama ŪLL) gydyti.** Leukemija – tai baltųjų kraujo kūnelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Ūminė limfoleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos limfoblastais) pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Accord slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Accord vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Accord 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 nekontroliuojamos. Imatinib Accord slopina šių ląstelių augimą, sergant tam tikrais šių ligų potipiais.
- **Virškinimo trakto stromos naviką (VTSN).** VTSN – tai skrandžio ir žarnyno vėžys. Jis atsiranda dėl nekontroliuojamo šių organų pagalbinio audinio ląstelių augimo.
- **Iškiliajai dermatofibrosarkomai (dermatofibrosarcoma protuberans – DFSP) gydyti.** DFSP - tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda nekontroliuojamai augti. Imatinib Accord slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtas ligas bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jei Jums kiltų kokių nors klausimų apie Imatinib Accord veikimą arba kodėl Jums jį paskyrė, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Accord

Imatinib Accord 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 Accord vartoti negalima:

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

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

Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, bet nesate tikras, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Imatinib Accord:

- jeigu Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų;
- jeigu dėl pašalintos skydliaukės vartojate vaisto levotiroksino;
- Jums kada nors buvo diagnozuota hepatito B infekcija arba šiuo metu galite būti užsikrėtę šiuo virusu. Tai būtina, nes Imatinib Accord gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių;
- jeigu Jums vartojant Imatinib Accord susidaro kraujosruvų, pasireiškia kraujavimas, karščiavimas, nuovargis ir sumišimas, kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti kraujagyslių pažaidos, vadinamos trombine mikroangiopatija (TMA), požymis.

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

Imatinib Accord vartojimo metu galite tapti jautresnis saulės poveikiui. Svarbu apsaugoti atviras odos vietas nuo tiesioginių saulės spindulių ir naudoti vaistą nuo saulės nudegimo, kurio aukštas apsaugos faktorius (SPF). Šios atsargumo priemonės taip pat turi būti taikomos vaikams.

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

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

Vaikams ir paaugliams

Imatinib Accord taip pat gydomi vaikai ir paaugliai, sergantys LML. Vartojimo patirties vaikams, jaunesniems kaip 2 metų, ir paaugliams, sergantiems LML, nėra. Vartojimo patirties vaikams ir paaugliams, sergantiems Ph teigiama ŪLL, yra nedaug, o vartojimo patirties vaikams ir paaugliams, sergantiems MDS/MPL, DFSP, VTSN ir HES/LEL, yra labai nedaug.

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

Kiti vaistai ir Imatinib Accord

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 vaistų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Accord. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Accord poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireišimo dažnį, arba mažindami Imatinib Accord veiksmingumą. Imatinib Accord 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 Accord nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Accord vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu ir 15 dienų po gydymo pabaigos, rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Accord ir 15 dienų po gydymo pabaigos nežindykite, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Pacientai Imatinib Accord vartojimo laikotarpiu dėl savo vaisingumo turi konsultuotis 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.

3. Kaip vartoti Imatinib Accord

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

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

Nenustokite vartoti Imatinib Accord, 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 Accord vartoti

Vartojimas suaugusiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Accord tablečių gerti.

– Jei gydoma LML:

Priklausomai nuo Jūsų būklės, įprasta pradinė dozė yra arba 400 mg, arba 600 mg:

- **400 mg**, vartojant po 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg **kartą** per parą,
- **600 mg**, vartojant po 6 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg ir 2 tabletes po 100 mg **kartą** per parą.

– Jei gydoma VTSN:

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant **kartą** per parą:

Jeigu sergate LML ar VTSN, gydytojas gali paskirti vartoti didesnę arba mažesnę dozę, atsižvelgdamas į Jūsų atsaką į gydymą. Jeigu vartojate 800 mg paros dozę (8 tabletes po 100 mg arba

2 tabletes po 400 mg), reikia gerti 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg ryte ir 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg vakare.

– **Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:**

Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant po 6 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg ir 2 tabletes po 100 mg **kartą** per parą.

– **Jeigu gydoma MDS/MPL:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant po 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg **kartą** per parą.

– **Jeigu gydoma HES/LEL:**

Pradinė dozė yra 100 mg, vartojant po 1 tabletę po 100 mg **kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant po 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg **kartą** per parą.

– **Jeigu gydoma DFSP:**

Dozė yra 800 mg per parą (vartojant po 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg ryte ir 4 tabletes po 100 mg arba 1 tabletę po 400 mg vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Accord tablečių reikia duoti gerti vaikui. Imatinib Accord dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų ir paauglių, sergančių LML, paros dozė neturi būti didesnė kaip 800 mg ir 600 mg, sergančių Ph + ŪLL. 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 Accord

- **Imatinib Accord gerkite valgio metu.** Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų Imatinib Accord vartojimo metu.
- **Nurykite visą tabletę užgerdami didele stikline vandens.**

Jeigu negalite nuryti tablečių, galite jas ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių:

- Kiekvienai 100 mg tabletei naudokite maždaug 50 ml skysčio, arba 200 ml – kiekvienai 400 mg tabletei;
- Maišykite šaukšteliu kol tabletės visiškai ištirps;
- Tabletėms ištirpus, nedelsiant išgerkite visą stiklinės turinį. Stiklinėje gali likti ištirpusių tablečių liekanų.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Accord

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

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Accord dozę?

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

Pamiršus pavartoti Imatinib Accord

- 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 kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš toliau išvardytų reiškinių.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) **ir dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

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

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) **ir retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- 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, šlapimo patamsėjimas, 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, kraujavimas į akies vidų.
- Skausmas kauluose arba sąnariuose (osteonekrozės požymiai).
- Pūslės ant odos arba gleivinės (pemfigus požymiai).
- 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, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).
- Kraujo krešulių susidarymas smulkiose kraujagyslėse (trombinė mikroangiopatija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos išbėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), lydimas dusulio, krūtinės skausmo/diskomforto, labai sumažėjusio šlapimo išsiskyrimo bei troškulio ir t.t. (alerginės reakcijos požymiai susiję su gydymu).
- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje Jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

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

Taip pat gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Išbėrimas.
- Raumenų mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas Imatinib Accord vartojimo metu arba nutraukus Imatinib Accord 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 rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- 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.**

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Skausmingi raudoni gumbeliai odoje, odos skausmas, odos paraudimas (po oda esančio riebalinio audinio uždegimas).
- Kosulys, sloga arba varvanti nosis, sunkumo ar skausmo pojūtis spaudžiant sritį virš akių arba nosies šonuose, užgulusi nosis, čiaudulys, gerklės skausmas lydintis galvos skausmo ar be jo (viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymiai).
- Stiprus galvos skausmas, pasireiškiantis tvinkčiojančiu skausmu arba pulsavimo pojūčiu, dažniausiai, vienoje galvos pusėje ir dažnai lydintis pykinimo, vėmimo ir jautrumo šviesai ar garsui (migrenos požymiai).
- Į gripą panašūs simptomai (peršalimas).
- Skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis, pakilusi kūno temperatūra, skausmas kirkšnyje arba dubens srityje, raudonas arba rudas, arba drumstas šlapimas (šlapimo takų infekcijos požymiai).
- Sąnarių skausmas ir patinimas (artralgijos požymiai).

- Nuolatinis liūdesio ir apatijos jausmas, dėl kurių nebeužsiimate įprastine veikla (depresijos požymiai).
- Baimės ir nerimo jausmas kartu su fiziniais simptomais, tokiais kaip dažnas širdies plakimas, prakaitavimas, drebulys, burnos džiūvimas (nerimo požymiai).
- Nuovargis arba mieguistumas, arba pernelyg didelis mieguistumas.
- Drebinimas arba judesių sutrikimai (tremoras).
- Atminties sutrikimas.
- Intensyvus noras judinti kojas (neramių kojų sindromas).
- Girdimas triukšmas ausyse (pvz., skambėjimas, dūzgimas), kuris neturi išorinio šaltinio (spengimas ausyse (ūžesys [*tinnitus*])).
- Aukštas kraujospūdis (hipertenzija).
- Raugėjimas arba žiaukčiojimas.
- Lūpų uždegimas.
- Pasunkėjęs rijimas.
- Padidėjęs prakaitavimas.
- Pakitusi odos spalva.
- Trapūs nagai.
- Raudoni iškilimai arba baltagalviai spuogeliai aplink plaukų šaknis, galintys pasireikšti skausmu, niežėjimu ar deginimo pojūčiu (plaukų folikulų uždegimo, dar vadinamo folikulitu, požymiai).
- Odos išbėrimas su pleiskanojimu ar lupimusi (eksfoliacinis dermatitas).
- Krūtų padidėjimas (gali pasireikšti vyrams arba moterims).
- Bukas skausmas ir (arba) sunkumo jausmas sėklidėse arba pilvo apačioje, skausmas šlapinimosi, lytinių santykių ar ejakuliacijos metu, kraujas šlapime (sėklidžių edemos požymiai).
- Nesugebėjimas pasiekti ar išlaikyti varpos erekcijos (erekcijos sutrikimas).
- Gausios arba nereguliarios mėnesinės.
- Negalėjimas pasiekti ar išlaikyti erekciją.
- Sumažėjęs seksualinis potraukis.
- Spenelių skausmas.
- Bloga bendra savijauta (negalavimas).
- Virusinė infekcija, pvz., pūslelinė.
- Apatinės nugaros dalies skausmas, atsirandantis dėl inkstų veiklos sutrikimo.
- Padažnėjęs šlapinimasis.
- Apetito padidėjimas.
- Skausmas arba deginimo pojūtis viršutinėje pilvo dalyje ir (arba) krūtinėje (rėmuo), pykinimas, vėmimas, rūgšties atpylimas, pilnumo jausmas ir pilvo pūtimas, juodos išmatos (skrandžio opos požymiai).
- Sąnarių ir raumenų sustingimas.
- Nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai.

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

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- Sumišimas.
- Spazmo (-ų) ir sąmonės sutrikimo (traukulių) epizodas.
- Pakitusi nagų spalva.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas, kurie gali pasireikšti kartu su dilgčiojimo pojūčiu ir deginančiu skausmu.
- Skausmingi ir (arba) pūsliniai odos pažeidimai.
- Sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

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 Accord

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- PVC/PVdC/aliuminio lizdinėms plokštelėms
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Aliuminio/aliuminio lizdinėms plokštelėms
Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Negalima vartoti vaisto iš pakuotės, kuri yra pažeista ar yra sugedimo požymių.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra imatinibo mesilatas.
Kiekvienoje 100 mg plėvele dengtoje Imatinib Accord tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu).
Kiekvienoje 400 mg plėvele dengtoje Imatinib Accord tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, hipromeliozė 6 cps (E464), magnio stearatas ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas. Tabletės plėvelė sudaryta iš polivinilo alkoholio (E1203), talko (E553b), polietilenglikolio (E1521), geltonojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).

Imatinib Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai oranžinės, ovalios, abipus išgaubtos, padengtos plėvele tabletės, kurių vienoje vagelės pusėje yra žyma „IM“, kitoje – „T1“, o kita tablečių pusė yra lygi.

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės yra rusvai oranžinės, ovalios, abipus išgaubtos, padengtos plėvele tabletės, kurių vienoje vagelės pusėje yra žyma „IM“, kitoje – „T2“, o kita tablečių pusė yra lygi.

Imatinib Accord 100 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 20, 60, 120 arba 180 tablečių, tačiau ne visos šios pakuotės gali būti platinamos Jūsų šalyje.

Imatinib Accord 100 mg tabletės taip pat yra tiekiamos perforuotuose dalomosiose lizdinėse plokštelėse (PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio), supakuotose į pakuotes po 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 arba 180x1 plėvele dengtų tablečių.

Imatinib Accord 400 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos pakuotėmis po 10, 30 arba 90 tablečių, tačiau ne visos šios pakuotės gali būti platinamos Jūsų šalyje.

Imatinib Accord 400 mg tabletės taip pat yra tiekiamos perforuotuose dalomosiose lizdinėse plokštelėse (PVC/PVdC/aliuminio arba aliuminio/aliuminio), supakuotose į pakuotes po 30x1, 60x1 arba 90x1 plėvele dengtų tablečių.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Graikija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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