

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo mililitre yra imatinibo mesilato, atitinkančio 80 mg imatinibo (*imatinibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename tirpalo ml yra 0,2 mg natrio benzoato (E211) ir 100 mg skystojo maltitolio (E965).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, geltonos arba rusvai geltonos spalvos tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib Koanaa 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 limfocitinės leukemijos (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) ar (arba) lėtinę eozinofilinę leukemiją (LEL) su FIP1L1-PDGFRα pokyčiu.

Imatinibo poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Imatinib Koanaa skiriama:

- suaugusiems, kuriems yra Kit (CD 117) teigiamas nerezekuotinas ir (ar) 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;

- suaugusiems, kuriems yra nerezekutuota iškilioji dermatofibrosarkoma (*dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) ar, kuriems yra pasikartojanti ir (ar) 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 nerezekutuotu ir (ar) metastazavusiu VTSN ir DFSP, tarpe ir išgyvenamumo be ligos recidyvo trukme, kai vaistinio preparato skiriama adjuvantiniam VTSN gydymui. Patirtis gydant imatinibu 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 vaistinio preparato gali tik gydytojas, turintis patirties, kaip gydyti pacientus, sergančius piktybiniais hematologiniais navikais ar piktybine sarkoma.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

Rekomenduojama imatinibo dozė suaugusiems 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 imatinibo dozė suaugusiems 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 imatinibo dozė suaugusiems 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 3 mėnesių gydymo negavus reikiamo hematologinio atsako; po 12 mėnesių gydymo negavus citogenetinio atsako; ar išnykus anksčiau pasiektam hematologiniam ir (ar) citogenetiniam atsakui. Pacientą, kuriam padidinama dozė, būtina atidžiai stebėti dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų, sukeltų didesnių dozių.

Dozavimas, kai yra vaikų LML

Vaikams vaistinio preparato dozuoja pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m²). Kai yra lėtinė ir progresavusi LML fazė, vaikams rekomenduojama 340 mg/m² paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). Vaistinio preparato galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę dalyti į dvi

dozės – vieną vartoti rytą, kitą – vakare. Dabartinės dozavimo rekomendacijos vadovaujasi mažu 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 gali būti didinama nuo 340 mg/m² iki 570 mg/m² per parą (bendros 800 mg dozės viršyti negalima) tokiomis sąlygomis: ligos progresavimas (bet kuriuo metu); nepasiektas patenkinamas hematologinis atsakas po mažiausiai 3 gydymo mėnesių; nepasiektas citogenetinis atsakas po 12 gydymo mėnesių; anksčiau pasiekto hematologinio ir/arba citogenetinio atsako praradimas. Didinant dozę, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl padidėjusio nepageidaujamo poveikio pasireiškimo galimybės gydant didesnėmis dozėmis.

Dozavimas, kai yra suaugusiųjų Ph+ ŪLL

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

Gydymo planas. Pagal turimus duomenis, imatinibo 600 mg per parą dozė buvo efektyvi ir saugi kartu su chemoterapiniais vaistiniais 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 imatinibu rezultatai buvo geresni.

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

Dozavimas, kai yra vaikų Ph+ ŪLL

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

Dozavimas, kai yra MDS/MPL

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

Gydymo trukmė: klinikinio tyrimo, tęsiamo 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 imatinibo 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 imatinibo dozė suaugusiems pacientams, kuriems yra nerezekuotinas ir (ar) 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 imatinibu 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 imatinibo 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 imatinibo dozė yra 800 mg per parą.

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Jeigu vartojant imatinibo 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 iki < 1,5 karto už NVNR, o transaminazių koncentracija - iki < 2,5 karto už NVNR. Gydymą galima tęsti sumažinta imatinibo paros doze. Suaugusiems dozė reikia sumažinti nuo 400 mg iki 300 mg, nuo 600 mg iki 400 mg, arba nuo 800 mg iki 600 mg, o vaikams nuo 340 mg/m² per parą iki 260 mg/m² per parą.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos

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

Dozės korekcija, kai yra neutropenija ir trombocitopenija:

HES/LEL (pradinė dozė - 100 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai).
Lėtinė LML fazė, MDS/MPL ir VTSN (pradinė dozė – 400 mg) HES/LEL (400 mg dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant 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 imatinibu atnaujinti sumažinta 300 mg doze.

Vaikų lėtinė LML fazė (340 mg/m ² dozė)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti anksčiau vartota doze (t. y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai). 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10⁹/l ir trombocitų < 50 x 10⁹/l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 260 mg/m² doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė ir Ph+ ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų punkcija ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 400 mg. 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 300 mg. 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 300 mg doze.
Vaikų LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė (pradinė dozė 340 mg/m ²)	^a ANS < 0,5 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 10 x 10 ⁹ /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų punkcija ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo 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, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 20 x 10⁹/l, paskui gydymą atnaujinti 200 mg/m² doze.
DFSP (kai dozė > 800 mg)	ANS < 1,0 x 10 ⁹ /l ir (ar) trombocitų < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10⁹/l ir trombocitų ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti 600 mg doze. 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10⁹/l ir (ar) trombocitų < 50 x 10⁹/l, kartoti nuo 1-ojo

		punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 400 mg doze.
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius ^a atsiranda mažiausiai po 1 gydymo mėnesio		

Ypatingosios populiacijos

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

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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).

Senyviems pacientams

Senyvų žmonių 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 žmonėms yra nebūtinės.

Vartojimo būdas

Imatinib Koanaa geriamasis tirpalas skirtas vartoti tik per burną.

Žiūrėkite žemiau pateiktą geriamojo tirpalo dozavimo lentelę, kad būtų galima paskirti nustatytą

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamojo tirpalo doze.

Dozė (mg)	Bendras tirpalas (ml)	Dozė (mg)	Bendras tirpalas (ml)	Dozė (mg)	Bendras tirpalas (ml)	Dozė (mg)	Bendras tirpalas (ml)
100 mg	1,25 ml	280 mg	3,5 ml	460 mg	5,75 ml	640 mg	8 ml
120 mg	1,5 ml	300 mg	3,75 ml	480 mg	6 ml	660 mg	8,25 ml
140 mg	1,75 ml	320 mg	4 ml	500 mg	6,25 ml	680 mg	8,5 ml
160 mg	2 ml	340 mg	4,25 ml	520 mg	6,5 ml	700 mg	8,75 ml
180 mg	2,25 ml	360 mg	4,5 ml	540 mg	6,75 ml	720 mg	9 ml
200 mg	2,5 ml	380 mg	4,75 ml	560 mg	7 ml	740 mg	9,25 ml
220 mg	2,75 ml	400 mg	5 ml	580 mg	7,25 ml	760 mg	9,5 ml
240 mg	3 ml	420 mg	5,25 ml	600 mg	7,5 ml	780 mg	9,75 ml
260 mg	3,25 ml	440 mg	5,5 ml	620 mg	7,75 ml	800 mg	10 ml

Vaikų populiacijos pacientams dozavimas turi būti artimiausias išmatuotas kiekis mililitrais.

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.

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, pimoizidas, takrolimusas, sirolimusas, ergotaminas, diergotaminas, fentanilis, alfetanilis, terfenadinas, bortezomibas, docetakselis, chinidinas) ar varfarinu ir kitais kumarino junginiais (žr. 4.5 skyrių).

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

Hipotiroidizmas

Pastebėta klinikinių hipotiroidizmo atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydliaukė ir kuriems gydymo imatinibo 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 imatinibo, nustatyta kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant kepenų nepakankamumą ir kepenų nekrozę. Imatinibo skiriant kartu su didelėmis chemoterapinių vaistinių preparatų dozėmis, nustatytas sunkių kepenų reakcijų padažnėjimas. Imatinibo skiriant kartu su kepenų funkciją galinčiais bloginti chemoterapiniais vaistiniais 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 neįtikėtina greitai didėja, reikia atidžiai ištirti ir prirėikus taikyti atitinkamas pagalbos ir gydymo priemones. Klinikinių tyrimų metu šių reiškinių dažniau buvo senyviems žmonėms ir sergantiems širdies ligomis pacientams. Todėl vaistinio preparato reikia atsargiai skirti pacientams, kurių sutrikusi širdies funkcija.

Pacientai, sergantys širdies ligomis

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

Hipereozinofiliniu sindromu (HES) 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 imatinibo, 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 imatinibo 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 dozė).

Kraujavimas iš virškinimo trakto

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (ar) 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, vaistiniame preparate patekus į rinką, buvo gauta pranešimų apie prievartį 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 imatinibo 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 imatinibu, 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. Gydymo laikotarpiu ir kelis mėnesius po gydymo pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtiną gydymą imatinibu, 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 vartoti vaistinio preparato nuo saulės, 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 imatinibo (žr. 4.8 skyrių). Jeigu imatinibo 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 imatinibu 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 vaistinio preparato dozė kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

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

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

Ilgalaikis gydymas imatinibu gali būti susijęs su kliniškai reikšmingai pablogėjusia inkstų funkcija. Prieš pradedant 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 ir paaugliams, 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. Rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų ir paauglių augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

- Šio vaistinio preparato sudėtyje yra maltitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.
- Viename šio vaistinio preparato geriamojo tirpalo ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.
- Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 0,2 mg natrio benzoato (E211).

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, itraconazolą, 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 imatinibo skiriama kartu su CYP3A4 šeimos inhibitoriais.

Veikliosios medžiagos, kurios gali **mažinti** imatinibo koncentraciją plazmoje:

Medžiagos, kurios indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas, rifampicinas, fenobarbitalis, fosfenitoinas, primidonas ar *Hypericum perforatum*, t. y. jonažolė), gali reikšmingai sumažinti imatinibo ekspoziciją ir padidinti nesėkmingo gydymo tikimybę. Po iš pradžių skirtą gydymo daugkartinėmis rifampicino 600 mg dozėmis, suvartojus vienkartinę 400 mg imatinibo dozę, imatinibo C_{max} ir AUC₍₀₋₂₄₎ sumažėjo atitinkamai 54 % ir 74 % lyginant su atitinkamais duomenimis be rifampicino vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti imatinibo skyrus piktybinėmis gliomomis sergantiems pacientams, vartojusiems fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos (FIVNE), pavyzdžiui, karbamazepino, oksakarbazepino ir fenitoino. Lyginant su FIVNE nevartojusiais pacientais, vartojant FIVNE, plotas po imatinibo koncentracijos plazmoje kreive AUC sumažėjo 73 %. Reikia vengti imatinibo vartoti kartu su rifampicinu ar kitais stipriais CYP3A4 induktoriais.

Veikliosios medžiagos, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti imatinibas

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 platuma (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, terfenadinu, bortezomibu, 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 jo 400 mg doze du kartus per parą, slopina metoprololio metabolizmą CYP2D6 fermentų sistemoje, kai metoprololio C_{max} ir AUC padidėjo maždaug 23 % (90 % PI [1,16-1,30]). Kai imatinibas yra vartojamas kartu su CYP2D6 substratais, dozės koreguoti nereikėtų, tačiau būtina laikytis atsargumo priemonių, kai skiriami siauro terapinio 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. Pavartojus imatinibo 400 mg ir paracetamolio 1000 mg *in vivo*, tokio slopinimo nenustatyta. Tyrimų su didesnėmis imatinibo ir paracetamolio dozėmis 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 skiriant imatinibo ir chemoterapiją pacientams, sergantiems Ph+ ŪLL (žr. 5.1 skyrių), bet vaistinių preparatų sąveikos tarp imatinibo ir chemoterapijos ypatybės nėra gerai aprašytos. Imatinibo sukeliama reakcijų, 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

Vaisingos moterys

Vaisingas moteris būtina informuoti, kad gydymo metu ir mažiausiai 15 dienų po gydymo imatinibu nutraukimo jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistiniame preparate patekus į rinką gauta pranešimų apie imatinibo vartojusioms moterims pasireiškusius spontanių 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 vaistinio preparato, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Yra mažai duomenų apie imatinibo išsiskirimą į motinos pieną. Dviejų žindančių moterų klinikiniai tyrimai 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 vaistinio preparato metabolito. Atsižvelgiant į suminę imatinibo ir jo metabolito koncentraciją bei didžiausią kūdikio suvartojamą pieno kiekį per parą, tikėtina, kad bendroji ekspozicija galėtų būti nedidelė (~10 %

terapinės dozės). Tačiau, kadangi nedidelės imatinibo dozės poveikis kūdikiui nežinomas, gydymo metu ir mažiausiai 15 dienų po gydymo imatinibu nutraukimo moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Iš klinikinių tyrimų metu, žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito, nors poveikis reprodukciniams rodikliams buvo pastebėtas (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų, imatinibo skiriant pacientams, taigi vaistinio preparato poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo ištirtas. Dėl gydymo imatinibu poveikio vaisingumui, pacientams reikėtų pasitarti su gydytoju.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientams reikia nurodyti, kad vartojant imatinibo 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 duomenų 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 vaistiniu preparatu susijusių reakcijų vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti 2,4 % pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota liga, 4 % pacientų, kuriems buvo vėlyvoji lėtinė ligos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu, 4 % – kuriems buvo akceleracijos fazė po nesėkmingo gydymo interferonu ir 5 % – kuriems buvo blastinė krizė po nesėkmingo gydymo interferonu. VTSN tyrimų metu dėl vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reakcijų vaistinio preparato vartojimą 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 nerezekuotinas ir (ar) 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 ($\geq 10\%$) su vaistiniu preparatu susiję nepageidaujami reiškiniai abiem ligomis sergantiems pacientams buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, raumenų mėšlungis ir bėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau retai šios edemos būna sunkios, jas galima koreguoti diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibo 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 pasireiškusį nepageidaujamų reiškinių pobūdį atitinka žinomos saugumo duomenis Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiems. Saugumo duomenys 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, 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 ir paauglių 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. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

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

1 lentelėje išvardintos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimo dažnumas.

1 lentelė Nepageidaujamų reakcijų santrauka

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

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

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

* Šių reakcijų tipai daugiausiai registruoti po imatinibo pateikimo į rinką. Tai nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta spontaniniuose 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 imatinibo registracijos, gauta pranešimų apie skeleto ir raumenų skausmą 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.

Pakitę laboratoriniai tyrimai

Hematologija

Visų tyrimų metu LML sergantiems pacientams stebėta citopenija, ypač neutropenija ir trombocitopenija, dažniau vartojant dideles ≥ 750 mg dozės (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 lėtine 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 $< 50 \times 10^9/l$) 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 ir paauglių, 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 nerezekutuotas 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 vaistinio preparato pacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė “pagerėjo” arba jie “pasveiko”. Perdozavus skirtingų vaistinio preparato dozių, pranešta apie pasireiškusius toliau išvardytus reiškinius.

Suaugusiųjų populiacija

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

Išgėrus 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.

Vaikų populiacija

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, BCR-ABL tirozino kinazės inhibitoriai, 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, diskoidinio 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 aktyvumas.

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 junginys su įvairiais baltymais ar PDGF gamyba. Imatinibas slopina sutrikusio PDGFR ir Abl kinazės aktyvumo sukeltą signalo perdavimą ir ląstelių dauginimąsi.

Klinikiniai lėtinės mieloleukemijos tyrimai

Imatinibo veiksmingumas nustatomas 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 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.

Naujai diagnozuota lėtinė fazė. Šio III fazės tyrimo suaugusiųjų tarpe metu buvo lygintas gydymas vienu imatinibu 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). Imatinibo grupės pacientai vartojo po 400 mg vaistinio preparato per 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. Vidutinis 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 imatinibo grupėje ir 8 mėnesiai IFN grupėje. Antros eilės gydymo imatinibu trukmės mediana buvo 64 mėnesiai. Pacientų, gavusių pirmos eilės gydymą imatinibu, 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 leukocitų 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)	Imatinibas n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologinis atsakas		
VHA dalis n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Citogenetinis atsakas		
Didysis atsakas n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[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, <i>Fischer</i> tikslus testas ** procentinė molekulinio atsako dalis paremta turimomis imtimis Hematologinio atsako kriterijai (bet koks atsakas turi būti patvirtintas po ≥4 savaičių): BKK < 10 x 10⁹/l, trombocitų < 450 x 10⁹/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 atvejus cenzūruojant pagal paskutinės apžiūros duomenis. Naudojant šį metodą nustatyti nuo 12 iki 84 gydymo mėnesiais suminiai atsako į pirmos eilės gydymą imatinibu dažniai: VHA nuo 96,4 % iki 98,4 % ir CCyR nuo 69,5 % iki 87,2 % atitinkamai.

Per 7 metų stebėjimo laikotarpį imatinibo 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 imatinibo 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 % imatinibo grupėje ir 60,6 % kontrolinėje grupėje ($p < 0,001$). Ligos bet kokio progresavimo dažnis imatinibo grupėje taip pat mažėjo visą laiką.

Iš viso imatinibo 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) imatinibo grupėje ir 83,3 % (80, 87) IFN+Ara-C grupėje, ($p = 0,073$, logaritminio rango kriterijus). Šį „laiko iki reiškinio“ tyrimo tikslą smarkiai veikė didelis gydymo IFN+Ara-C keitimo gydymu imatinibu dažnis. Toliau tiriant naujai diagnozuotos lėtinės LML fazės gydymo imatinibu poveikį gyvenimo trukmei, atlikta aukščiau minėtų duomenų apie imatinibo 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 imatinibo pranašumas, lyginant su IFN-Ara-C, bendrojo išgyvenamumo atžvilgiu ($p < 0,001$); per 42 mėnesius mirė 47 (8,5 %) imatinibo vartoję pacientai ir 63 (19,4 %) IFN+Ara-C vartoję pacientai.

Nustatyta, kad citogenetinio ir molekulinio atsako laipsnis turi akivaizdų poveikį ilgalaikiams gydymo imatinibu 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 astako, 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. Tyrimo dalyvavo 235 suaugusieji pacientai, kuriems buvo ligos akceleracijos fazė. Pirmieji 77 pacientai buvo pradėti gydyti 400 mg doze, paskui protokolas 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 nevisiškai 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. Tyrimo 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 protokolas 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 įtraukta 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 (PI95 %)			

Hematologinis atsakas ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Visiškas hematologinis atsakas (VHA)	95 %	42 %	8 %
Išnykusi leukemija (NEL)	Nepateikiama	12 %	5 %
Grijimas 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 savaičių):

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 bei 0109 [ANS ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocitų ≥ 100 x 10⁹/l, nėra blastų kraujyje, blastų < 5 % kaulų 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 viename mėnesiui po pirminio kaulų čiulpų tyrimo.

Vaikai ir paaugliai. Iš viso 26 jaunesni kaip 18 metų vaikai ir paaugliai, 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, daugiacentriniame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas ir paauglys, 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 savaičių. 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, sergantiems *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl translokacija) teigiama lėtine mieloleukemija (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Klinikiniai Ph+ ŪLL tyrimai

Pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL: Kontroluojamo (ADE10) tyrimo metu, kuriame imatinibas buvo

lygintas su pradine chemoterapija penkiasdešimt penkiems 55 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozė nustatyta pirmą kartą, vartojant vieną imatinibo 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 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3, 4, 5 dieną; MTX 12 mg intratekaliai, 1 dieną.
Remisijos sukėlimas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 6-7 dieną, 13-16 dieną; VCR 1 mg i.v., 7, 14 dieną; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 valandos), 7, 8, 14, 15 dieną; CP 500 mg/m ² i.v. (1 valanda) 1 dieną; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22-25, 29-32 dienas.
Konsoliduojantis gydymas I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 valandos), 1, 15 dieną; gerti 6-MP 25 mg/m ² , 1-20 dieną
Konsoliduojantis gydymas II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-5 dienas.
AAU02 tyrimas	
Pradinis gydymas (de novo Ph ⁺ ALL)	Daunorubicinas 30 mg/m ² i.v., 1-3 dienas, 15-16 dienas; VCR bendra dozė 2 mg i.v., 1, 8, 15, 22 dieną; CP 750 mg/m ² i.v., 1, 8 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-7, 15-21 dienas; gerti IDA 9 mg/m ² , 1-28 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; Ara-C 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1, 8, 15, 22 dieną.

Konsoliduojantis gydymas (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 valandos), 1-4 dienas; mitoksantronas 10 mg/m ² i.v. 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną; metilprednizolonas 40 mg intratekaliai, 1 dieną.
ADE04 tyrimas	
Prefazė	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; CP 200 mg/m ² i.v., 3-5 dienas; MTX 15 mg intratekaliai, 1 dieną.
Pradinis gydymas I	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; VCR 2 mg i.v., 6, 13, 20 dieną; daunorubicinas 45 mg/m ² i.v., 6-7, 13-14 dieną
Pradinis gydymas II	CP 1 g/m ² i.v. (1 valanda), 26, 46 dieną; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 valanda), 28-31, 35-38, 42-45 dienas; gerti 6-MP 60 mg/m ² , 26-46 dienas
Konsoliduojantis gydymas	Gerti DEX 10 mg/m ² , 1-5 dienas; vindezinas 3 mg/m ² i.v., 1 dieną; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną; etopozidas 250 mg/m ² i.v. (1 valanda) 4-5 dienas; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 5 dieną.
AJP01 tyrimas	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 valandos), 1 dieną; daunorubicinas 60 mg/m ² i.v. (1 valanda), 1-3 dienas; vinkristinas 1,3 mg/m ² i.v., 1, 8, 15, 21 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 dieną, ir Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 valandų), 2- 3 dieną, 4 kursas
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1 dieną; gerti prednizoloną 60 mg/m ² , 1-5 dienas.
AUS01 tyrimas	
Pradinis-konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m ² i.v. (3 valandos, 12 valandų), 1- 3 dienas; vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11 dieną; doksorubicinas 50 mg/m ² i.v. (24 valandos), 4 dieną; DEX 40 mg/per parą 1-4 dienas ir 11-14 dienas, keičiamas MTX 1 g/m ² i.v. (24 valandos), 1 dieną, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 valandos, 12 valandų), 2- 3 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 arabinozidas; CP: ciklofosfamidai; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną.	

Vaikai ir paaugliai: Į atvirąjį, daugiacentrį, nuoseklių kohortų, ne atsitiktinių imčių, III fazės klinikinį tyrimą I2301 buvo įtraukta iš viso 93 vaikai, paaugliai ir jauni suaugę pacientai (nuo 1 iki 22 metų), kurie sirgo Ph+ ŪLL. Šio tyrimo metu pacientams po indukcinio gydymo buvo skiriamas imatinibas

(po 340 mg/m² per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinibas buvo skiriamas netolygiai, skirtingose kohortose vaistinio preparato buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradėdamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinibu (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinibo dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinibu kasdien nuo pat chemoterapijos kursų pradžios, 5-osios kohortos pacientų (n = 50) 4 metų trukmės išgyvenamumo be recidyvų (angl. *event-free survival* – EFS) rodiklis pagerėjo, lyginant su istoriniais duomenimis (n = 120), kai pastaruoju atveju pacientams buvo skiriama standartinė chemoterapija be imatinibo (atitinkamai 69,6 %, lyginant su 31,6 %). Tikėtinas 4 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodiklis 5-osios kohortos pacientams buvo 83,6 %, lyginant su 44,8 % istoriniais duomenimis. 20 iš 50 (40%) 5-osios kohortos pacientų buvo atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

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 dienos Ifosfamidą (1,8 g/m ² per parą, IV): 1-5 dienos MESNA (po 360 mg/m ² dozę q3h, 8 dozės per parą, IV): 1-5 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15 dienos 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 dienos
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 dienos 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 dienos 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 dienos 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 dienos ir 15-21 dienos

Intensyvinimo blokas 1 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m², q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m², IM): 44-ąją dieną
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	VCR (1,5 mg/m² per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienomis DAUN (45 mg/m² per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis CPM (250 mg/m² dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis PEG-ASP (2500 TV/m², IM): 4-ąją dieną G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis DEX (6 mg/m² per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos
Intensyvinimo blokas 2 (9 savaitės)	Metotreksatas (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis VP-16 (100 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos CPM (300 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos MESNA (150 mg/m² per parą, IV): 22-26 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m², q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m², IM): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaitė trukmės ciklai) 1–4 ciklai	MTX (5 g/m² per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m² po 36 valandų, IV; 15 mg/m² IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1, 29 dienomis VCR (1,5 mg/m², IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m² per parą, PO): 8-28 dienos Metotreksatas (20 mg/m² per savaitę, PO): 8, 15, 22 dienomis VP-16 (100 mg/m², IV): 29-33 dienos CPM (300 mg/m², IV): 29-33 dienos MESNA IV 29-33 dienos G-CSF (5 µg/kg, SC): 34-43 dienos

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 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 11-56 dienos (neskirti 6-MP 6-10-ąją dienomis, kai taikomas kaukolės švitinimas, pradedant nuo pirmosios 5-ojo ciklo dienos. Pradėti skirti 6-MP pirmąją dieną po kaukolės švitinimo pabaigos.) Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 6-12 ciklai	VCR (1,5 mg/m ² per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m ² per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m ² per parą, PO): 1-56 dienos Metotreksatas (20 mg/m ² per savaitę, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 dienomis

G-CSF = granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, VP-16 = etoposidas, MTX = metotreksatas, IV = į veną, SC = po oda, IT = intratekaliai (į poveratinklinę erutinę), 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-merkaptopetano 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 imatinibo, 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 patirtis imatinibu yra labai ribota ir remiasi hematologinio ir citogenetinio atsako dažniais. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, rodančių klinikinį pranašumą arba padidėjusį išgyvenamumą, neatlikta. Viena atvira, 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. 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 imatinibo 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 400 mg imatinibo 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 visiškas 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 lydima kinazė. Be to, keturiems HES sergantiems pacientams buvo nustatyta teigtama FIP1L1-PDGFR α lydima kinazė kituose 3 aprašytuose atvejuose. Visi 65 pacientai su teigtama FIP1L1-PDGFR α lydima kinaze pasiekė pastovų VHA mėnesiams (nuo 1+ iki 44+ mėnesių, tikrinta pranešimo metu). Kaip pranešama naujame straipsnyje, 21 iš šių 65 pacientų taip pat pasiekė 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 visiškasis hematologinis atsakas, visiškasis citogenetinis atsakas ir (arba) visiškasis 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 pataloginė 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 sugražinimo.

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

Geriausias atsakas	Visos dozės (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
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 rodiklių, 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 klasifikacijas santrauka

Rizikos kriterijai	Rizikos lygis	Pacientų skaičius %	Atvejų skaičius / Pacientų skaičius	Bendrasis rizikos santykis (95 % PI)*	RFS dažnis (%)	
			Imatinibas lyginant su placebo		12 mėn. Imatinibas lyginant su placebo	24 mėn. 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 mitozių 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.

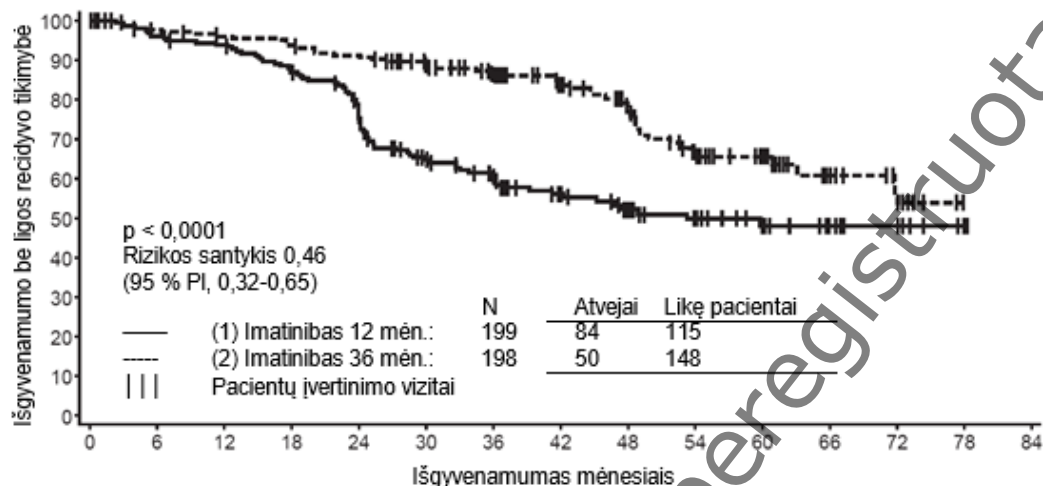
Atlikus gydymui atrinktos populiacijos analizę (t. y., įtraukiant visos tyrimo populiacijos duomenis) nustatyta, kad 36 mėnesių trukmės gydymas imatinibu buvo veiksmingesnis nei 12 mėnesių trukmės gydymas. Atlikus planuotą pogrupių analizę pagal mutacijos tipą nustatyta, kad 3 6 mėnesius gydant pacientus, 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)

	12- mėnesių trukmės gydymo grupė	36- mėnesių trukmės gydymo grupė
RFS rodiklis	%(PI)	%(PI)
12 mėnesių	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mėnesių	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mėnesių	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mėnesių	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 mėnesių	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)

48 mėnesių	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)

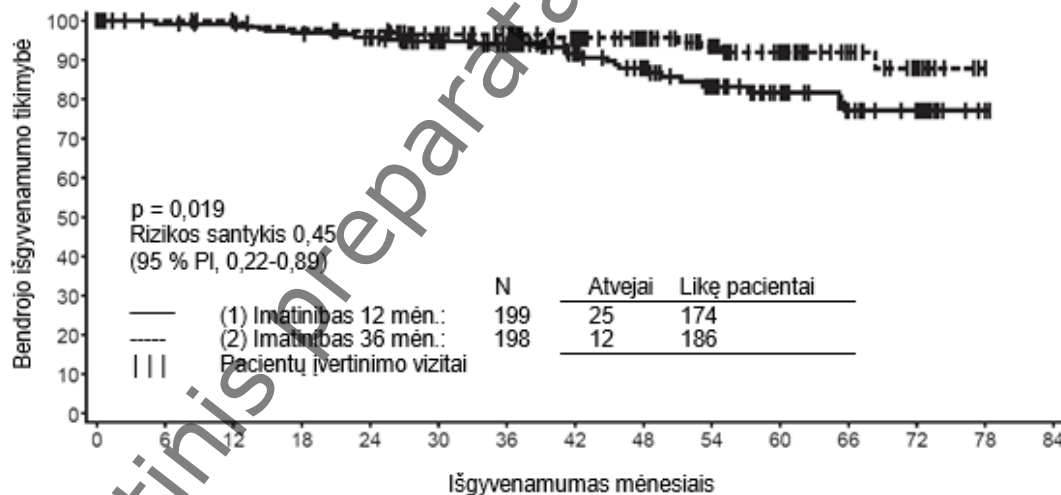
1 pav. Pirminės vertinamosios baigties išgyvenamumo be ligos recidyvo duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



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 duomenys, Kaplan-Meier kreivė (ITT populiacija)



Rizikos grupė: Atvejai

(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 kliniškes išiteis.

DFSP kliniškiniai tyrimai

Viename II fazės, atvirame, daugiacentriname, kliniškiame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo per parą. DFSP sergusių 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. Gydomo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė - 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sergusių ir Glivek gydytų pacientų ligos istorijos nagrinėtos 5 paskelbtuose kliniškių atvejų aprašymuose, jų amžius svyravo nuo 18 mėnesių iki 49 metų. Iš viso dėl DFSP buvo gydyta 18 pacientų, aštuoniems iš jų buvo metastazių. Literatūroje aprašyti suaugę pacientai vartojo arba 400 mg (4 atvejai), arba 800 mg (1 atvejis) imatinibo per parą. Penkiems (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 kliniškių tyrimų su DFSP sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, kurie sirgo DFSP ir kuriems buvo nustatyta PDGFR genų pakitimų. Šių pacientų amžius svyravo nuo naujagimio iki 14 metų, jiems buvo skiriama 50 mg per parą imatinibo dozė arba nuo 400 mg/m² iki 520 mg/m² kūno paviršiaus ploto per parą dozė. Visiems pacientams pasiektas dalinis ir (arba) visiškas atsakas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Imatinibo farmakokinetika

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

Tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinis žmogaus P450 fermentas, katalizuojantis imatinibo biotransformaciją. Iš daugelio kartu vartotų vaistinių preparatų (acetaminofeno, acikloviro, alopurinolio, amfotericino, citarabino, eritromicino, flukonazolio, hidroksišlapalo, norfloksacino, penicilino V) tik eritromicino (IC₅₀ 50 µM) ir flukonazolio (IC₅₀ 118 µM) 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 µmol/L. Didžiausia pacientų imatinibo koncentracija plazmoje yra 2–4 µmol/L, taigi galimas CYP2D6 ir (ar) CYP3A4/5 medijuojamo kartu vartojamų vaistinių preparatų metabolizmo slopinimas. Imatinibas neturi įtakos 5-fluoruracilio biotransformacijai, tačiau slopina paklitakselio metabolizmą dėl konkurencinio CYP2C8 slopinimo (K_i = 34,7 µM). 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 t_{1/2} buvo maždaug 18 val., tai rodo, kad vaistinio preparato galima vartoti vieną kartą per parą. Geriant 25–1 000 mg imatinibo, vidutinio AUC didėjimas, didėjant dozei, buvo linijinis ir proporcingas dozei. Kartotiniai 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 farmakokinetika

Abiejų I ir II fazės tyrimų metu nustatyta, kad vaikų populiacijos pacientų, kaip ir suaugusiųjų, organizme išgertas imatinibas greitai absorbuojamas. Skiriant vaikams po 260 mg/m² ir po 340 mg/m² per parą, gauta tokia pat ekspozicija kaip ir suaugusiems 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 vaistinių preparatų 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 savaičių tyrimų metu, žiurkėms, gavusioms 6 mg/kg dozę, stebėta inkstų spenelių ir šlapimo pūslės pereinamojo epitelio hiperplazija be serumo ar šlapimo rodiklių pokyčių. Ilgai gydomiems imatinibu gyvūnams stebėtas padidėjęs oportunistinių infekcijų dažnis.

39 savaičių tyrimo metu beždžionėms, gavusioms mažiausią 15 mg/kg dozę, vidutiniškai 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 (kinių žiurkėnų

kiaušidžių) tyrimus klastogeniškumui (chromosomų aberacijoms) nustatyti, kai buvo metabolinis aktyvinimas. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniame produkte, taip pat veikė mutageniškai Ames testų metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas pelių limfomos tyrimų metu.

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

Geriamojo vaistinio preparato prenatalinės ir ponatalinės raidos tyrimų metu žiurkėms, gaunančioms 45 mg/kg per parą, 14-ąją ar 15-ąją nėštumo dieną stebėta raudonų išskyrų iš makšties. Duodant tą pačią dozę, nustatyta, kad padidėja negyvagimių ir 0–4 dienomis žuvusių palikuonių skaičius. F1 palikuonims, duodant tą pačią dozę, vidutinis kūno svoris buvo mažesnis nuo gimimo iki galutinio gyvavimo laiko ir šiek tiek mažesnis buvo jauniklių, pasiekusių apyvarpės atsiskyrimo kriterijus, skaičius. Kai buvo duodama 45 mg/kg per parą 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 vystymuisi 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 taikiniaus suaugusioms žiurkėms. Toksinio poveikio jauniklių vystymuisi 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 žūtys ar jų užmigdymo priežastys buvo: kardiomiopatija (abiems lytims), lėtinė progresuojanti nefropatija (patelėms) ir apyvarpės liaukų papiloma. Neoplastinis procesas pažeidė inkstus, šlapimo pūslę, šlaplę, apyvarpės ir varputės liaukas, plonąjį žarnyną, prieskydines liaukas, antinksčius ir ne liaukinę skrandžio dalį.

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos stebėtos žiurkėms, kurios gavo nuo 30 mg/kg per parą dozę ir 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 (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 (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 veiklioji medžiaga imatinibas kelia pavojų nuosėdose aptinkamiems organizmams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Skystasis maltitolis (E965)

Glicerolis (E422)

Natrio benzoatas (E211)

Acesulfamo kalio druska (E950)

Citrinų rūgštis monohidratas

Braškių aromatinė medžiaga (aromatinės medžiagos, glicerolio triacetatas, vanduo, trietilo citratas)

Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

3 metai

Po pirmojo atidarymo

30 dienų; buteliuką laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos polietileno tereftalato (PET) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu (TE-EPE danga), kuriame yra 150 ml geriamojo tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas ir vienas 10 ml geriamasis polipropileno švirkštas (sugraduotas kas 0,25 ml, atitinkamai 20 mg imatinibo) kartu su mažo tankio polietileno adapteriu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamasis tirpalas

EU/1/21/1568/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Austrija

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 (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame 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.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamasis tirpalas
imatinibum

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

Kiekviena tirpalo ml yra 80 mg imatinibo (mesilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211) ir skystojo maltitolio (E 965).

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

150 ml buteliukas ir 10 ml geriamasis švirkštas kartu su adapteriu.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)
--

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Nevartokite po 30 dienų nuo pirmojo buteliuko atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po atidarymo: nelaikykite aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1568/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (ISDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamasis tirpalas (tik išorinei dėžutei)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparāts neregistrēts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Imatinib Koanaa 80 mg/ml geriamasistirpalas imatinibas (*imatinibum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Imatinib Koanaa ir kam jis vartojamas

Imatinib Koanaa 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 Koanaa vartojama gydyti suaugusiųjų ir vaikų:

- **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 Koanaa slopina šių ląstelių augimą.

Imatinib Koanaa taip pat vartojama gydyti suaugusiųjų:

- **Mielodisplazinėms ar mieloproliferacinėms ligoms (MDS/MPL) gydyti.** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda daugintis nekontroliuojamos. Imatinib Koanaa 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 Koanaa 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 pagalbinių 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 Koanaa slopina šių ląstelių augimą.

Toliau šiame lapelyje apibūdinant minėtas ligas bus naudojamos nurodytos santrumpos.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Koanaa

Imatinib Koanaa 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 Koanaa vartoti negalima

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

Jei ši sąlyga Jums tinka, nevartokite Imatinib Koanaa 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 Koanaa:

- 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 Koanaa gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdami gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių,
- jeigu Jums vartojant Imatinib Koanaa 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 Koanaa, pasakykite gydytojui.**

Imatinib Koanaa 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 Koanaa **vartojimo metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Koanaa poveikio Jūsų kūne gali kauptis skysčių (pasireikšti sunkus skysčių susilaikymas). Jums vartojant Imatinib Koanaa, gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistas veikia. Jums taip pat reguliariai tirs kraują ir kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

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

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

Kiti vaistai ir Imatinib Koanaa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto (tokių kaip paracetamolio) ir taip pat augalinių (tokių kaip jonažolės preparatų), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Koanaa. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Koanaa poveikį, arba padidindami nepageidaujamų reiškinių pasireišimo dažnį, arba mažindami Imatinib Koanaa veiksmingumą. Imatinib Koanaa 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 Koanaa nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent neišvengiama, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas supažindins Jus su galima Imatinib Koanaa vartojimo nėštumo laikotarpiu rizika.
- Moterims, galinčioms pastoti, gydantis šiuo vaistu ir 15 dienų po gydymo pabaigos, rekomenduojama taikyti efektyvias kontracepcijos priemones.
- Vartodama Imatinib Koanaa ir 15 dienų po gydymo pabaigos nežindykite, nes tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.
- Pacientai Imatinib Koanaa 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.

Imatinib Koanaa sudėtyje yra maltitolio ir natrio benzoato

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

Viename šio vaisto geriamojo tirpalo ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,2 mg natrio benzoato (E211).

3. Kaip vartoti Imatinib Koanaa

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Koanaa, kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Koanaa 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 Koanaa, 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 Koanaa vartoti

Vartojimas suaugusiesiems

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Koanaa gerti.

- **Jei gydoma LML:**

Įprastinė pradinė dozė yra 400 mg arba 600 mg:

- 400 mg 5 ml vieną kartą per parą.
- 600 mg 7,5 ml vieną kartą per parą.

- **Jei gydoma VTSN:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant kartą 5 ml 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 (10 ml) paros dozę, reikia gerti 5 ml ryte ir 5 ml vakare.

- **Jeigu gydoma Ph teigiama ŪLL:**

Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant kartą 7,5 ml per parą.

- **Jeigu gydoma MDS/MPL:**

Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant kartą 5 ml per parą.

- **Jeigu gydoma HES/LEL:**

Pradinė dozė yra 100 mg, t. y. vartojant kartą 1,25 ml per parą. Priklausomai nuo to, kaip reaguojate į gydymą, Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant kartą 5 ml per parą.

- **Jeigu gydoma DFSP:**

Dozė yra 800 mg (10 ml) per parą, vartojant 5 ml ryte ir 5 ml vakare.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Koanaa reikia duoti gerti vaikui ar paaugliui. Imatinib Koanaa dozė priklausys nuo vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų, 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).

Vartojimo būdas ir būdas

Imatinibas skirtas vartoti per burną.

Vartokite imatinibo valgio metu, užgerdami didele stikline vandens. Tai padės apsaugoti jus nuo skrandžio problemų vartojant Imatinib Koanaa.

Dozės matavimas naudojant pateiktą geriamąjį švirkštą

Pakuotėje yra tirpalo buteliukas ir plastikinis geriamasis švirkštas, kuriuo išmatuojamas reikiamas Jums skirtas skysčio kiekis. Šone esantys skaičiai rodo, kiek mililitrų (ml) skysčio yra švirkšte.

Švirkšto dozės ekvivalentas

Kiekvienas 20 mg = 0,25 ml

Imatinibo kiekis (mg)	Išmatuota suma (ml)	Imatinibo kiekis (mg)	Išmatuota suma (ml)	Imatinibo kiekis (mg)	Išmatuota suma (ml)	Imatinibo kiekis (mg)	Išmatuota suma (ml)
100 mg	1,25 ml	280 mg	3,5 ml	460 mg	5,75 ml	640 mg	8 ml
120 mg	1,5 ml	300 mg	3,75 ml	480 mg	6 ml	660 mg	8,25 ml
140 mg	1,75 ml	320 mg	4 ml	500 mg	6,25 ml	680 mg	8,5 ml
160 mg	2 ml	340 mg	4,25 ml	520 mg	6,5 ml	700 mg	8,75 ml
180 mg	2,25 ml	360 mg	4,5 ml	540 mg	6,75 ml	720 mg	9 ml
200 mg	2,5 ml	380 mg	4,75 ml	560 mg	7 ml	740 mg	9,25 ml
220 mg	2,75 ml	400 mg	5 ml	580 mg	7,25 ml	760 mg	9,5 ml
240 mg	3 ml	420 mg	5,25 ml	600 mg	7,5 ml	780 mg	9,75 ml
260 mg	3,25 ml	440 mg	5,5 ml	620 mg	7,75 ml	800 mg	10 ml

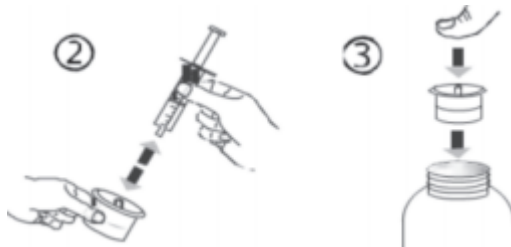
Vaikų populiacijos pacientams dozavimas turi būti artimiausias išmatuotas kiekis mililitrais.

Naudojimo instrukcijos:

- Buteliuko atidarymas: paspauskite dangtelį ir pasukite jį prieš laikrodžio rodyklę (1 pav.).



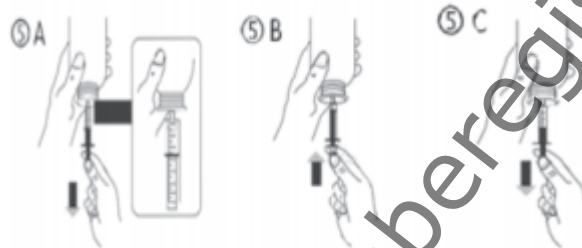
- Atskirkite adapterį nuo švirkšto (2 pav.). Įkiškite adapterį į buteliuko kaklelį (3 pav.). Įsitinkinkite, kad jis gerai įsitvirtino.



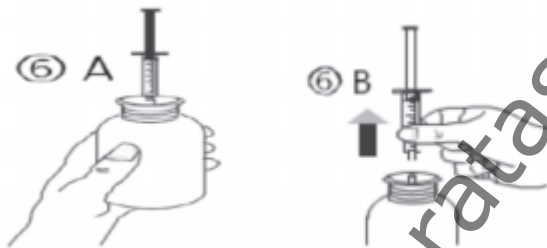
- Paimkite švirkštą ir įkiškite jį į adapterio angą (4 pav.). Apverskite buteliuką (5 pav.).



- Pripildykite švirkštą nedideliu tirpalo kiekiu traukdami stūmoklį žemyn (5A pav.), tada stumkite stūmoklį į viršų, kad pašalintumėte jame galintį susidaryti burbuliuką (5B pav.). Patraukite stūmoklį žemyn iki gradacijos žymės, atitinkančios gydytojo nurodytą kiekį mililitrais (ml) (5C pav.)



- Pasukite buteliuką tinkama puse į viršų (6A pav.). Išimkite švirkštą iš adapterio (6B pav.).



- Įsidėkite švirkšto galą į burną ir lėtai stumdami stūmoklį suvartokite vaistą.
- Išgerkite visą švirkšto turinį.
- Uždarykite buteliuką plastikiniu užsukamuoju dangteliu.
- Švirkštą plaukite tik vandeniu.

Kaip ilgai vartoti Imatinib Koanaa

Imatinibo vartokite kasdien, tiek laiko, kiek nurodė Jūsų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Koanaa dozę?

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

Pamiršus pavartoti Imatinib Koanaa

- 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 dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) **ir dažni** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) **ir reti** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

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

- raumenų skausmas ar silpnumas (raumenų sutrikimų požymiai).
- Dubens srities skausmas, kartais kartu su pykinimu ir vėmimu, kartu su netikėtu kraujavimu iš makšties, galvos svaigimu ar alpimu dėl sumažėjusio kraujospūdžio (kiaušidžių ar gimdos sutrikimų požymiai).
- Pykinimas, oro trūkumas, nereguliarus širdies ritmas, drumstas šlapimas, nuovargis ir/arba sąnarių diskomfortas susijęs su anomaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio, šlapimo rūgšties ir kalcio kiekis, ir mažas fosforo kiekis kraujyje).
- Kraujo krešulių susidarymas smulkiose kraujagyslėse (trombinė mikroangiopatija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Plačiai išplitęs stiprus odos bėrimas kartu su pykinimu, karščiavimu, kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimu arba odos ar akių pageltimu (geltos požymiai), 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 dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

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

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

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

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

Dažnis nežinomas (negali būti 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 reiškinų tampa sunkiu, **pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. 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 Koanaa

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Buteliuką atidarę, laikykite jį ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuko turinį reikia išmesti po 30 dienų nuo atidarymo.
- Nenaudokite pakuotės, kuri yra pažeista arba turi klastojimo požymių.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Imatinib Koanaa sudėtis

Veiklioji medžiaga yra imatinibas (mesilato pavidalu). Viename geriamojo tirpalo ml yra 80 mg imatinibo (mesilato pavidalu)

- Pagalbinės medžiagos yra skystasis maltitolis (E965), glicerolis (E422), natrio benzoatas (E211), acesulfamo kalio druska (E950), citrinų rūgštis monohidratas, braškių aromatinė medžiaga (aromatinės medžiagos, glicerolio triacetatas, vanduo, trietilo citratas), išgrynintas vanduo (daugiau informacijos apie maltitolį ir natrio kiekį rasite 2 skyriuje).

Imatinib Koanaa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Imatinib Koanaa yra skaidrus, geltonos arba rusvai geltonos spalvos tirpalas.

Imatinib Koanaa supakuotas į 150 ml gintaro spalvos plastikinį buteliuką su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 150 ml geriamojo tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas ir vienas 10 ml geriamasis švirkštas su adapteriu (sugraduotas kas 0,25 ml, atitinkamai 20 mg imatinibo).

Registruotojas

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Austrija

Gamintojas

Drehm Pharma GmbH

Hietzinger, Hauptstraße 37/2

A-1130 Wien, Austrija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Vaistinis preparatas neberegistruotas