

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tamsiai geltona ar rudai oranžinė, abipus išgaubta su nusklembtais kraštais, apvali, apytiksliai 9,2 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, kitoje pusėje „SA“ ir vagelė tarp raidžių.

Tamsiai geltona ar rudai oranžinė, abipus išgaubta su nusklembtais kraštais, panašios į ovalą formos, apytiksliai 19,2 mm ilgio ir 7,7 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „400“, kitoje – vagelė ir prie abiejų jos šonų „SL“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Imatinib Sandoz skirtas gydyti:

- suaugusiuosius ir vaikus, kuriems naujai diagnozuota *Philadelphia* chromosomai (bcr-abl) teigiama (Ph+) lėtinė mieloidinė leukemija (LML) ir kuriems kaulų čiulpų transplantacija nėra pirmiausiai pasirenkamas gydymas;
- suaugusiuosius ir vaikus, kuriems nustatyta Ph+ LML lėtinė fazė po neveiksmingo gydymo interferonu alfa arba akceleracijos fazė, ar blastinė krizė;
- suaugusiuosius ir vaikus, kuriems naujai diagnozuota *Philadelphia* chromosomai teigiama ūminė limfoblastinė leukemija (Ph+ ŪLL), kartu skiriant ir kitą chemoterapiją;
- suaugusiųjų recidyvavusių ar refrakterinę Ph+ ŪLL (monoterapija);
- suaugusiųjų mielodisplazinį sindromą ar mieloproliferacines ligas (MDS/MPL), susijusias su trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (ang. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) geno persitvarkymais;
- suaugusiųjų progresavusį hipereozinofilijos sindromą (HES) ir (arba) lėtinę eozinofilinę leukemiją (LEL) su FIP1L1-PDGFR $\alpha$  persitvarkymu;
- suaugusiuosius, kuriems yra nerezekuotina iškilioji dermatofibrosarkoma (*Dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP) ir suaugusiuosius, kuriems yra pasikartojanti ir (arba) metastazinė DFSP ir kurių negalima operuoti.

Imatinibo poveikis kaulų čiulpų transplantacijos rezultatams nenustatytas.

Suaugusiems pacientams ir vaikams imatinibo veiksmingumas pagrįstas bendru hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu ir gyvenimo trukme ligai neprogresuojant, sergant LML, hematologinio ir citogenetinio atsako dažniu, sergant Ph+ ŪLL, MDS/MPL, hematologinio atsako dažniu, sergant HES/LEL, o taip pat suaugusių pacientų, sergančių nerezekuotiniu ir (arba) metastaziniu DFSP,

objektyviu atsako dažniu. Pacientų, sergančių MDS ar MPL, susijusių su PDGFR geno pakitimais, gydymo imatinibu patirtis yra labai maža (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 vaistinių preparatą gali tik gydytojas, turintis patirties, kaip gydyti pacientus, sergančius piktybiniais hematologiniais navikais ar piktybine sarkoma.

Jeigu skiriama 400 mg ar didesnė dozė (žr. dozavimo rekomendacijas toliau), rekomenduojama vartoti išleidžiamas 400 mg tabletes (dalijamas).

**Kitokiems negu 400 mg, 600 mg ir 800 mg dozėms (žr. dozavimo rekomendacijas toliau), yra tinkamos 100 mg dalomosios tabletės.**

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 dozė turi būti vartojama po 400 mg du kartus per parą, iš ryto ir vakare.

Pacientams, kurie negali nuryti plėvele dengtos tabletės, ją galima ištirpinti stiklinėje negazuoto vandens ar obuolių sulčių. Reikiamą tablečių skaičių įmesti į atitinkamą skysčio tūrį (maždaug į 50 ml – 100 mg tabletę, į 200 ml – 400 mg tabletę) ir pamaišyti šaukštu. Tabletei (-ėms) visiškai suirus, suspensiją išgerti nedelsdami.

##### Dozavimas, kai yra suaugusiųjų LML

Rekomenduojama imatinibo dozė suaugusiems pacientams, sergantiems LML lėtinėje fazėje, yra 400 mg per parą. Lėtinė LML fazė nustatoma tada, kai yra tenkinamai visi šie kriterijai: blastų kiekis kraujyje ir kaulų čiulpuose < 15 %, bazofilų periferiniame kraujyje < 20 %, trombocitų > 100 x 10<sup>9</sup>/l. Rekomenduojama imatinibo dozė suaugusiems pacientams, kuriems yra akceleracijos fazė, yra 600 mg per parą. Akceleracijos fazė nustatoma, 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 %), nesusijęs su gydymu bazofilų kiekis periferiniame kraujyje ≥ 20 %, trombocitų < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

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 pacientams, kuriems yra lėtinė ligos fazė ar nuo 600 mg iki didžiausios 800 mg dozės (po 400 mg 2 kartus per parą), kai yra blastinė krizė ir nėra sunkių nepageidaujamų vaistinio preparato reakcijų ar sunkios 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 (arba) citogenetiniam atsakui. Pacientą, kuriam padidinama dozė, būtina atidžiai stebėti dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų esant didesniai dozavimui.

##### Dozavimas, kai yra vaikų LML

Vaikams dozuojama pagal kūno paviršiaus plotą (mg/m<sup>2</sup>). Kai yra lėtinė ir progresavusi LML fazė, vaikams rekomenduojama 340 mg/m<sup>2</sup> paros dozė (bendros 800 mg dozės viršyti negalima). Vaistinių preparatą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę dalyti į dvi dozes – vieną vartoti iš ryto, kitą – vakare. Dabartinės dozavimo rekomendacijos pagrįstos mažu vaikų skaičiumi (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip gydyti jaunesnius negu 2 metų vaikus, patirties nėra.

Jeigu nepasireiškė sunkaus nepageidaujamo poveikio ir sunkios ne su leukemija susijusios neutropenijos arba trombocitopenijos, dozė vaikams gali būti didinama nuo 340 mg/m<sup>2</sup> iki 570 mg/m<sup>2</sup> per parą (bendros 800 mg dozės viršyti negalima) sekančiomis sąlygomis: ligos progresavimas (bet kuriuo metu); nepasiektas patenkinamas hematologinis atsakas po mažiausiai 3 gydymo mėnesių; nepasiektas citogenetinis atsakas po 12 gydymo mėnesių; anksčiau pasiekto hematologinio ir (arba) citogenetinio atsako praradimas. Didinant dozę, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų dažnesnių nepageidaujamų reakcijų esant didesniai dozavimui.

#### 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 veiksminga 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 imatinibo 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/m<sup>2</sup>). Kai yra Ph+ ŪLL, vaikams rekomenduojama 340 mg/m<sup>2</sup> 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, tęsiamas iki šiol, metu gydymas imatinibu buvo tęsiamas iki ligos progresavimo (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu gydymo trukmės mediana buvo 47 mėnesiai (24 paros – 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, jeigu nėra nepageidaujamų reakcijų ir jeigu įvertinimas rodo nepakankamą atsaką į gydymą.

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol pacientui tai yra naudinga.

#### 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 reiškinys išnyksta. Vėliau, jei reikia, gydymą galima atnaujinti atsizvelgiant į pradinį nepageidaujamo reiškinio sunkumą.

Jeigu bilirubino kiekis > 3 kartus yra didesnis už nustatytą viršutinę normos ribą (NVNR) ar kepenų transaminazių aktyvumas > 5 kartus didesnis už NVNR, imatinibo nevertoti, kol bilirubino kiekis sumažėja < 1,5 karto už NVNR ir transaminazių aktyvumas < 2,5 karto už NVNR. Gydymą galima

tęsti sumažinta imatinibo paros doze. Suaugusiesiems dozę reikia sumažinti nuo 400 mg iki 300 mg, nuo 600 mg iki 400 mg, ar nuo 800 mg iki 600 mg, o vaikams nuo 340 mg/m<sup>2</sup> per parą iki 260 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Gydymą Imatinib Sandoz atnaujinti anksčiau vartota doze (t.y. ta, kuri buvo vartota prieš pasireiškiant stipriai nepageidaujamai reakcijai).
Lėtinė LML fazė MDS/ MPL (pradinė dozė – 400 mg) HES/LEL (400 mg dozė)	ANS < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l ir trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 300 mg doze.
Vaikų lėtinė LML fazė (340 mg/m <sup>2</sup> dozė)	ANS < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 75 x 110 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l ir trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir (arba) gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 260 mg/m <sup>2</sup> doze.
LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė bei Ph+ ŪLL (pradinė dozė 600 mg)	<sup>a</sup> ANS < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Iširti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 400 mg. 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 300 mg. 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol ANS bus ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, paskui gydymą

		atnaujinti 300 mg doze.
Vaikų LML akceleracijos fazė ir blastinė krizė (pradinė dozė 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANS < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ištirti, ar citopenija nesusijusi su leukemija (kaulų čiulpų aspiratas ar biopsija). 2. Jei citopenija nesusijusi su leukemija, imatinibo dozę sumažinti iki 260 mg/m <sup>2</sup> . 3. Jei citopenija trunka 2 savaites, dozę dar sumažinti iki 200 mg/m <sup>2</sup> . 4. Jei citopenija trunka 4 savaites ir yra nesusijusi su leukemija, imatinibo nevartoti tol, kol bus ANS ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, paskui gydymą atnaujinti 200 mg/m <sup>2</sup> doze.
DFSP (kai dozė – 800 mg)	ANS < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Imatinibo vartojimą nutraukti, kol ANS bus ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l ir trombocitų ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Gydymą imatinibu atnaujinti 600 mg doze. 3. Kartotinai sumažėjus ANS < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ir (arba) trombocitų < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, kartoti nuo 1-ojo punkto ir gydymą imatinibu atnaujinti sumažinta 400 mg doze.
ANS = absoliutus neutrofilų skaičius <sup>a</sup> atsiranda mažiausiai po 1 gydymo mėnesio		

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Vartojimo vaikams, jaunesniems kaip 2 metų ir sergantiems LML ir jaunesniems kaip 1 metų ir sergantiems Ph<sup>+</sup> ŪLL, patirties nėra (žr. 5.1 skyrių). Vartojimo patirtis vaikams, sergantiems MDS/MPL, DFSP ir HES/LEL, labai ribota.

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

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Daugiausia imatinibo metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, turi būti skiriama mažiausia rekomenduojama 400 mg paros dozė. Dozę galima mažinti, jeigu ji netoleruojama (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimų klasifikacija:

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

Sunkus	Bendras bilirubinas: > 3–10 VNR AST: bet kokia
--------	---

VNR = viršutinė normos riba

AST = aspartataminotransferazė

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie yra dializuojami, turi būti skiriama pradinė mažiausia rekomenduojama 400 mg paros dozė. Tačiau rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Dozė gali būti sumažinta, jeigu netoleruojama. Jeigu toleruojama, dozė gali būti padidinta, jeigu yra nepakankamai veiksminga (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Senyviems pacientams*

Senyviems žmonėms 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. Senyviems žmonėms ypatingos dozavimo rekomendacijos nereikalingos.

### **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, azolo dariniais nuo grybelių, tam tikrais makrolidais (žr. 4.5 skyrių), CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platuma (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, terfenadinu, bortezumibu, docetakseliu, chinidinu) 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 imatinibą vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

#### Hipotirozė

Pastebėta klinikinių hipotirozės atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydliaukė ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu (žr. 4.5 skyrių). Būtina stebėti tokių pacientų tirootropinio hormono (TTH) koncentraciją.

#### Toksinis poveikis kepenims

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

Vartojant imatinibo pastebėta kepenų pažeidimas, įskaitant kepenų nepakankamumą ir kepenų nekrozę, atvejų. Imatinibo skiriant kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, nustatytas sunkių kepenų reakcijų padidėjimas. Imatinibo skiriant kartu su kepenų funkciją galinčiais bloginti chemoterapiniais preparatais, reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

#### Skysčio susilaikymas

Maždaug 2,5 % imatinibo vartojusių pacientų, sergančių naujai diagnozuota LML, susilaikė daug skysčio organizme (skystis pleuros ertmėje, edema, plaučių edema, ascitas, paviršinė edema). Todėl privalo pacientus reguliariai sverti. Pacientą, kuriam kūno svoris neįtikėtina greitai didėja, reikia

atidžiai ištirti ir pririnkus taikyti atitinkamas pagalbos ir gydymo priemones. Klinikinių tyrimų metu šių reiškinių dažniau buvo senyviems ir sergantiems širdies ligomis pacientams. Todėl vaistinio preparato reikia atsargiai skirti pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi.

#### Pacientai, sergantys širdies liga

Pacientai, kurie serga širdies liga, kuriems yra širdies nepakankamumo rizikos faktorių ar kuriems yra buvęs inkstų nepakankamumas, turi būti atidžiai stebimi, ir bet kuris pacientas, kuriam yra širdies ar inkstų nepakankamumo požymių arba simptomų, turi būti įvertintas ir gydomas.

Hipereozinofiliniu sindromu (HES) sergantiems pacientams, kuriems yra slaptoji HES ląstelių infiltracija miokarde, pastebėti 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 vartojant imatinibo nedažnai gauta pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius širdžiai, prieš pradėdant gydyti imatinibu HES/LEL sergančius pacientus turi būti atidžiai įvertintas gydymo imatinibu naudos ir rizikos santykis.

Sergant mielodisplazinėmis ar mieloproliferacinėmis ligomis (MDS ar MPL) su trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *Platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) geno persitvarkymais, gali būti padidėjęs eozinofilų kiekis. Prieš skiriant imatinibą pacientams, sergantiems HES ar LEL ir pacientams, sergantiems MDS ar 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 vartoti sisteminio poveikio steroidų (1-2 mg/kg dozę).

#### Kraujavimas iš virškinimo trakto

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (arba) metastazavęs GIST, 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 GIST, bet kokio kraujavimo rizika. Padidėjęs kraujagyslinis tinklas bei polinkis į kraujavimą iš dalies yra prigimtiniai ir būdingi klinikinei GIST 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 prievartčio kraujagyslių išsiplėtimą (angl. *Gastric antral vascular ectasia*, GAVE) - retą kraujavimo iš virškinimo trakto priežastį - pacientams, sergantiems LML, ŪLL ir kitomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). Pririnkus gali būti apsvarstyta, ar nereikia nutraukti gydymo Imatinib Sandoz.

#### Naviko lizės sindromas

Dėl galimo naviko lizės sindromo (NLS), pradėdant vartoti imatinibo pirmąsias rekomenduojama pašalinti kliniškai reikšmingą dehidraciją gydyti nuo didelio šlapimo rūgšties kiekio (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 pradėdant gydymą Imatinib Sandoz reikia ištirti, ar pacientas neužsikrėtęs HBV. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems nustatytas serologiškai teigiamas hepatitas B (įskaitant aktyvia liga sergančius pacientus), ir dėl pacientų, kuriems gydymo laikotarpiu nustatyta HBV infekcija, reikia pasitarti su kepenų ligų ekspertais ir hepatitą B gydančiais gydytojais specialistais. Terapijos laikotarpiu ir kelis mėnesius po terapijos pabaigos reikia atidžiai stebėti, ar HBV nešiotojams, kuriems būtinas gydymas Imatinib Sandoz 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 preparatą nuo saulės nudegimo, kurio aukštas apsaugos faktorius (SPF).

### Trombinė mikroangiopatija

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

### Laboratoriniai tyrimai

Gydant imatinibu reikia reguliariai atlikti išsamų kraujo tyrimą. LML sergančių pacientų 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 rekomenduota 4.2 skyriuje.

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

Manoma, kad pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, imatinibo ekspozicija plazmoje būna didesnė nei pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Tikriausiai tai lemia imatinibą surišančio baltymo alfa rūgščiojo glikoproteino (AGP) kiekis plazmoje, kuris yra didesnis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Pacientams, kurių inkstai pakenkti, turi būti skiriama mažiausia pradinė dozė. Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, reikia gydyti ypač atsargiai. Dozė gali būti mažinama, jei blogai toleruojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Užsitęsęs gydymas imatinibu gali būti susijęs su kliniškai reikšmingu inkstų funkcijos susilpnėjimu. Dėl to inkstų funkcija turi būti atidžiai įvertinta prieš pradedant gydymą imatinibu ir atidžiai stebima gydymo metu, atkreipiant ypatingą dėmesį į pacientus, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių. Jeigu nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, turi būti skiriamas reikiamas gydymas laikantis standartinių gydymo rekomendacijų.

### Vaikų populiacija

Gauta pranešimų apie augimo sulėtėjimą mažiems ir vyresniems vaikams, vartojusiems imatinibo. *LML sergančių vaikų populiacijoje, atlikto stebėjimo tyrimo duomenimis, buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas (bet neaiškios klinikinės reikšmės) ūgio standartinio nuokrypio balų medianos sumažėjimas po 12 ir 24 gydymo mėnesių dviejuose mažuose pogrupiuose, nepriklausomai nuo lytinio brendimo ar lyties.*

Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti vaikų augimą gydant imatinibu (žr. 4.8 skyrių).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistinais 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; azolo dariniai nuo grybelių, įskaitant ketokonazolą, itrakonazolą, pozakonazolą, vorikonazolą; tam tikri makrolidai, tokie kaip eritromicinas, klaritromicinas ir telitromicinas), gali slopinti imatinibo metabolizmą ir didinti jo koncentraciją. Nustatyta reikšmingai padidėjusi imatinibo ekspozicija (vidutinė imatinibo C<sub>max</sub> ir AUC padidėjo atitinkamai 26 % ir 40 %)

sveikiems savanoriams, kurie kartu vartojo vienkartinę ketokonazolo (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 gydymo susilpnėjimo riziką. Po iš pradžių skirto gydymo daugkartinėmis rifampicino 600 mg dozėmis, suvartojus vienkartinę 400 mg imatinibo dozę, imatinibo  $C_{max}$  ir  $AUC_{(0-\infty)}$  sumažėjo mažiausiai 54 % ir 74 %, lyginant su atitinkamais duomenimis be rifampicino vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti imatinibu gydant piktybinėmis gliomomis sergančius pacientus, vartojusius 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 didina simvastatino (CYP3A4 substrato)  $C_{max}$  ir  $AUC$  atitinkamai 2 kartus ir 3,5 karto. Tai rodo, kad imatinibas slopina CYP3A4. Todėl būtina laikytis atsargumo priemonių, kai imatinibo vartojama kartu su CYP3A4 substratais, kurių yra siaura terapinė platumas (pvz., ciklosporinu, pimozidu, takrolimuzu, sirolimuzu, ergotaminu, diergotaminu, fentaniliu, alfetaniliu, terfenadinu, bortezomibu, docetakseliu ir chinidinu). Imatinibas gali didinti kitų CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų (pvz., triazolo grupės benzodiazepinų, dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatorių, tam tikrų HMG-KoA reduktazės inhibitorių, t.y. statinų, ir kt.) koncentraciją plazmoje.

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

*In vitro* imatinibas slopina citochromo P450 izofermento CYP2D6 aktyvumą, kai jo koncentracija yra panaši į tą, kuri veikia CYP3A4 aktyvumą. Imatinibas, vartojant 400 mg dozę du kartus per parą, slopino metoprololio metabolizmą dalyvaujant CYP2D6, todėl metoprololio  $C_{max}$  ir  $AUC$  padidėjo maždaug 23 % (90 % PI [1,16-1,30]). Kai imatinibo vartojama kartu su CYP2D6 substratais, manoma, kad dozės koreguoti nereikia, tačiau būtina laikytis atsargumo priemonių, kai skiriama siauro terapinio lango CYP2D6 substratų, tokių kaip metoprololis. Turi būti apgalvotas metoprololiu gydomų pacientų klinikinis stebėjimas.

*In vitro* imatinibas slopina paracetamolio O-gliukuroninimą, kai  $K_i$  vertė yra 58,5 mikromol/l. Pavartojus 400 mg imatinibo ir 1000 mg paracetamolio *in vivo* tokio slopinimo nenustatyta. Didesnių imatinibo ir paracetamolio dozių vartojimo tyrimų neatlikta.

Todėl vartojant dideles imatinibo dozes kartu su paracetamoliu reikia laikytis atsargumo.

Po skydliaukės pašalinimo levotiroksinu gydomiems pacientams paskyrus imatinibo, gali sumažėti levotiroksino ekspozicija plazmoje (žr. 4.4 skyrių), todėl rekomenduojama laikytis atsargumo. Vis dėlto, stebėtos sąveikos mechanizmas iki šiol nežinomas.

Yra klinikinės patirties imatinibo vartojant chemoterapijos, taikomos pacientams, sergantiems *Philadelphia* chromosomai teigiama ( $Ph^+$  ŪLL) ūmine limfoblastine leukemija, metu (žr. 5.1 skyrių), bet vaistinių preparatų sąveikos tarp imatinibo ir chemoterapinio gydymo schemų nėra gerai apibūdintos. Imatinibo sukeliama nepageidaujama reiškiniai, pvz., hepatotoksiškumo, kaulų čiulpų slopinimo 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 imtis specialių atsargumo priemonių.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, kad gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

### Nėštumas

Duomenų apie imatinibo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie imatinibą vartojusioms moterims pasireiškusių savaiminių abortų atvejus ir įgimus kūdikių nenormalumus. Tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), ir galima rizika vaisiui yra nežinoma. Imatinibo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Nėščiają, kuriai skiriama vaistinio preparato, reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Yra mažai duomenų apie imatinibo išsiskyrimą į motinos pieną. Abu žindančių moterų 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). Kadangi ekspozicijos nedidele imatinibo doze poveikis kūdikiui nežinomas, imatinibo vartojančios moterys turi nežindyti.

### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu, žiurkių patinų ir patelių vaisingumas nepakito (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta poveikio vaisingumui tyrimų, skiriant pacientams imatinibo, taigi vaistinio preparato poveikis vaisingumui ir gametogenezei nebuvo ištirtas. Imatinibu gydomi pacientai, nerimaujantys dėl savo vaisingumo, turi pasikonsultuoti su gydytoju.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pacientams reikia nurodyti, kad vartojant imatinibą gali būti nepageidaujamų reiškinių, pvz., svaigulys, neryškus matymas ar mieguistumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama laikytis atsargumo.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Pacientams, sergantiems vėlyvesnių stadijų 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 didelio kiekio 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. GIST tyrimų metu dėl su vaistiniu preparatu susijusių nepageidaujamų reakcijų tiriamojo vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti 4 % pacientų.

Vaistinio preparato vartojant dėl bet kurios indikacijos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios, išskyrus dvi išimtis. Sergant LML, palyginti su GIST, dažniau pastebėtas kaulų čiulpų slopinimas, galbūt susijęs su pagrindine liga. Klinikinio tyrimo duomenimis, iš jame dalyvavusių pacientų, kuriems buvo nerezekuotinas ir (arba) metastazavęs GIST, 7 (5 %) pacientams buvo: CTC 3 ar 4 laipsnio kraujavimas iš virškinimo trakto (3 pacientams), vidunavikinis kraujavimas (3 pacientams) ar abu požymiai (1 pacientui). Virškinimo trakte esantis navikas gali būti kraujavimo šaltinis iš virškinamojo trakto (žr. 4.4 skyrių). Kraujavimas iš virškinimo trakto ir naviko gali būti sunkus ir kartais net mirtinas. Dažniausi ( $\geq 10\%$ ) su vaistiniu preparatu susijusios nepageidaujamos reakcijos abiejose ligonių grupėse buvo nestiprus pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, mialgija, mėšlungis ir išbėrimas. Visų tyrimų metu dažnai stebėta paviršinių edemų, dažniausiai – apie akis ar kojų. Tačiau labai retai šios edemos buvo sunkios, jas buvo galima koreguoti

diuretikais, kitomis pagalbinėmis priemonėmis ar sumažinus imatinibo dozę.

Ph+ ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems imatinibo kartu su didelėmis chemoterapinių preparatų dozėmis, pastebėtas laikinas toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs transaminazių aktyvumo padidėjimu ir hiperbilirubinemija. Atsižvelgiant į ribotus saugumo duomenis, iki šiol vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių pobūdis atitinka žinomus saugumo charakteristikos duomenis Ph+ ŪLL sergantiems suaugusiesiems. Duomenys apie saugumo charakteristikas Ph+ ŪLL sergantiems vaikams yra labai riboti, vis dėlto naujų nerimą keliančių saugumo duomenų nenustatyta.

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 „skysčio susilaikymu“. Šias reakcijas galima gydyti laikinai nutraukiant imatinibo vartojimą, diuretikais ir kitomis tinkamomis pagalbos priemonėmis. Tačiau kai kurie šių reiškinių gali būti sunkūs ir pavojingi gyvybei. Keli pacientai, kuriems buvo blastinė krizė, mirė. Jų ligos istorija buvo sudėtinė: skystis pleuros ertmėje, stazinis širdies nepakankamumas ir inkstų nepakankamumas. Vaikų klinikinių tyrimų metu ypatingų saugumo reiškinių nenustatyta.

#### Nepageidaujamos reakcijos

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 išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir jų pasireiškimo dažnumas.

#### **1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
<i>Nedažnas</i>	Juostinė pūslelinė, paprastoji pūslelinė, nosiaryklės uždegimas, pneumonija <sup>1</sup> , sinusitas, puriojo ląstelių uždegimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, šlapimo takų infekcija, gastroenteritas, sepsis
<i>Retas</i>	Grybelinė infekcija
<i>Dažnis nežinomas</i>	Hepatito B reaktyvacija <sup>11</sup>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	
<i>Retas</i>	Naviko lizės sindromas
<i>Dažnis nežinomas</i>	Naviko kraujosruva/naviko nekrozė*
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
<i>Dažnis nežinomas</i>	Anafilaksinis šokas*
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Dažnas</i>	Pancitopenija, febrilinė neutropenija
<i>Nedažnas</i>	Trombocitopenija, limfocitopenija, kaulų čiulpų slopinimas, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Retas</i>	Hemolizinė anemija, trombinė mikroangiopatija
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
<i>Dažnas</i>	Anoreksija
<i>Nedažnas</i>	Hipokalemija, padidėjęs apetitas, hipofosfatemija, sumažėjęs apetitas, dehidracija, podagra, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Retas</i>	Hiperkalemija, hipomagnezemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
<i>Dažnas</i>	Nemiga

<i>Nedažnas</i>	Depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nerimas
<i>Retas</i>	Sumišimo būseną
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Galvos skausmas <sup>2</sup>
<i>Dažnas</i>	Svaigulys, parestezija, sutrikęs skonio jutimas, hipestezija
<i>Nedažnas</i>	Migrena, mieguistumas, apalpinimas (sinkopė), periferinė neuropatija, atminties sutrikimai, išialgija, neramių kojų sindromas, tremoras, smegenų kraujosruvos
<i>Retas</i>	Padidėjęs intrakranijinis spaudimas, traukuliai, regos nervo uždegimas
<i>Dažnis nežinomas</i>	Smegenų edema*
<b>Akių sutrikimai</b>	
<i>Dažnas</i>	Akių vokų edema, padidėjęs ašarojimas, junginės kraujosruvos, konjunktyvitas, akių sausmė, neryškus matymas
<i>Nedažnas</i>	Akių dirginimas, akių skausmas, akiduobės edema, odenos kraujosruvos, tinklainės kraujosruvos, blefaritas, geltonosios dėmės edema
<i>Retas</i>	Katarakta, glaukoma, regos nervo disko edema
<i>Dažnis nežinomas</i>	Stiklakūnio kraujosruva*
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
<i>Nedažnas</i>	Svaigimas ( <i>vertigo</i> ), ūžesys ( <i>tinnitus</i> ), apkurtimas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
<i>Nedažnas</i>	Stiprus ir greitas širdies plakimas, tachikardija, stazinis širdies nepakankamumas <sup>3</sup> , plaučių edema
<i>Retas</i>	Aritmija, prieširdžių virpėjimas, širdies sustojimas, miokardo infarktas, krūtinės angina, skystis perikarde
<i>Dažnis nežinomas</i>	Perikarditas*, širdies tamponada*
<b>Kraujagyslių sutrikimai<sup>4</sup></b>	
<i>Dažnas</i>	Trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, hemoragija
<i>Nedažnas</i>	Hipertenzija, hematoma, subdurinė hematoma, periferinis šalimas, hipotenzija, Reino ( <i>Raynaud</i> ) fenomenas
<i>Dažnis nežinomas</i>	Trombozė/embolija*

<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
<i>Dažnas</i>	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys
<i>Nedažnas</i>	Skystis pleuros ertmėje <sup>5</sup> , ryklės ir gerklų skausmas, faringitas
<i>Retas</i>	Pleuritinis skausmas, plaučių fibrozė, plaučių hipertenzija, kraujavimas iš plaučių
<i>Dažnis nežinomas</i>	Ūminis kvėpavimo nepakankamumas <sup>10*</sup> , intersticinė plaučių liga*
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, dispepsija, pilvo skausmas <sup>6</sup>
<i>Dažnas</i>	Dujų susikaupimas žarnyne, pilvo pūtimas, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, gastritas
<i>Nedažnas</i>	Stomatitas, burnos išopėjimas, kraujavimas iš virškinimo trakto <sup>7</sup> , raugulys, melena, ezofagitas, ascitas, skrandžio opa, hematemezė, lūpos uždegimas, disfagija, pankreatitas
<i>Retas</i>	Kolitas, žarnų nepraeinamumas, uždegiminė žarnų liga
<i>Dažnis nežinomas</i>	Žarnų nepraeinamumas/žarnų obstrukcija*, virškinimo trakto perforacija*, divertikulitas*, priedauro kraujagyslių išsiplėtimas (GAVE)*
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
<i>Dažnas</i>	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
<i>Nedažnas</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitas, gelta
<i>Retas</i>	Kepenų nepakankamumas <sup>8</sup> , kepenų nekrozė
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	

<i>Labai dažnas</i>	Edema apie akis, dermatitas ar egzema, ar bėrimas
<i>Dažnas</i>	Niežėjimas, veido edema, sausa oda, eritema, alopecija, naktinis prakaitavimas, fotosensibilizacijos reakcija
<i>Nedažnas</i>	Pustulinis išbėrimas, sumušimas, padidėjęs prakaitavimas, dilgėlinė, ekchimozė, padidėjęs polinkis į mėlynės, sumažėjęs plaukuotumas, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis dermatitas, nagų lūžinėjimas, folikulitas, petechijos, psoriazė, purpura, odos hiperpigmentacija, pūslinis išbėrimas
<i>Retas</i>	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė ( <i>Sweet</i> sindromas), nagų spalvos pakitimas, angioneurozinė edema, pūslelinis bėrimas, daugiaformė raudonė (eritema), leukocitoklastinis vaskulitas, Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP)
<i>Dažnis nežinomas</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas*, lichenoidinė keratozė*, plokščioji kerpligė*, toksinė epidermio nekrolizė*, medikamentinis išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)* pseudoporfirija*
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Raumenų spazmas ir mėšlungis, skeleto ir raumenų skausmas, taip pat mialgija <sup>12</sup> , artralgija, kaulų skausmas <sup>9</sup>
<i>Dažnas</i>	Sąnarių tinimas
<i>Nedažnas</i>	Sąnarių ir raumenų sąstingis
<i>Retas</i>	Raumenų silpnumas, artritas, rbdomiolizė ar miopatija
<i>Dažnis nežinomas</i>	Nevaskulinė nekrozė/šlaunikaulio galvutės nekrozė*, vaikų augimo sulėtėjimas*
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
<i>Nedažnas</i>	Inkstų skausmas, hematurija, ūminis inkstų nepakankamumas, padažnėjęs šlapinimasis
<i>Dažnis nežinomas</i>	Lėtinis inkstų nepakankamumas
<b>Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai</b>	
<i>Nedažnas</i>	Ginekomastija, erekcijos sutrikimas, menoragija, menstruacijų ciklo sutrikimas, lytinė disfunkcija, spenelio skausmas, krūtų padidėjimas, kapšelio edema
<i>Retas</i>	Geltonkūnio hemoragija ar hemoraginė kiaušidžių cista
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Skysčių susilaikymas ir edema, nuovargis
<i>Dažnas</i>	Silpnumas, karščiavimas, odos vandenė, tremoras, sąstingis
<i>Nedažnas</i>	Skausmas krūtinėje, bloga savijauta

<b>Tyrimai</b>	
<i>Labai dažnas</i>	Padidėjęs kūno svoris
<i>Dažnas</i>	Sumažėjęs kūno svoris
<i>Nedažnas</i>	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje
<i>Retas</i>	Padidėjęs amilazės aktyvumas 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 GIST.
- 2 Galvos skausmas dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo GIST.
- 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 Trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas dažniausiai pasireiškė pacientams, kuriems buvo GIST, o kraujavimas (hematoma, hemoragija) – pacientams, kuriems buvo GIST, ir pacientams, kuriems buvo transformuota LML (LML-AF ir LML-BK).
  - 5 Skystis pleuros ertmėje dažniau registruotas pacientams, kuriems buvo GIST, 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 GIST.
  - 8 Registruoti keli mirtini kepenų nepakankamumo ir kepenų nekrozės atvejai.
  - 9 Skeleto ir raumenų skausmas bei susiję reiškiniai dažniau stebėti pacientams, sergantiems LML, nei pacientams, kuriems buvo GIST.
  - 10 Buvo pranešta apie mirties atvejus pacientams, kuriems yra progresavusi liga, sunkių infekcijų, sunki neutropenija ir kitų sunkių gretutinių ligų.
  - 11 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).
  - 12 Skeleto ir raumenų skausmas gydymo imatinibu metu arba po jo nutraukimo buvo pastebėtas po vaistinio preparato patekimo į rinką.

### Laboratorinių tyrimų nenormalumai

#### *Hematologija*

Visų tyrimų metu LML sergantiems pacientams stebėta citopenija, ypač neutropenija ir trombocitopenija, dažniau vartojant dideles  $\geq 750$  mg dozes (I fazės tyrimas). Tačiau citopenijos aiškiai priklauso nuo ligos stadijos, III-IV laipsnio neutropenija ( $ANS < 1,0 \times 10^9/l$ ) ir trombocitopenija (trombocitų  $< 50 \times 10^9/l$ ) buvo 4–6 kartus dažniau nustatyta pacientams, kuriems buvo blastinė krizė ar akceleracijos fazė (neutropenija ir trombocitopenija atitinkamai 59–64 % ir 44–63 %), lyginant su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota lėtinė LML fazė (16,7 % neutropenija ir 8,9 % trombocitopenija). Naujai diagnozuotos lėtinės LML fazės metu IV laipsnio neutropenija ( $ANS < 0,5 \times 10^9/l$ ) ir trombocitopenija (trombocitų  $< 50 \times 10^9/l$ ) stebėta atitinkamai 3,6 % ir  $< 1$  % pacientų. Neutropenijos ir trombocitopenijos epizodų trukmės mediana paprastai buvo atitinkamai 2–3 savaitės ir 3–4 savaitės. Šiuos reiškinius dažniausiai galima kontroliuoti sumažinus imatinibo dozę ar laikinai nutraukus jo gydymą, tačiau retai tenka gydymą visiškai nutraukti. Vaikų, sergančių LML, tarpe dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis buvo III-IV laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją. Paprastai jos pasireiškė per pirmus kelis gydymo mėnesius.

Atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, jame dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo nerezekuotinas ir (arba) metastazavęs VTSN, III–IV laipsnio anemija pasireiškė 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 pastebėta 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.

#### *Biocheminių tyrimų duomenys*

LML sergantiems pacientams pastebėtas labai padidėjęs transaminazių aktyvumas ( $< 5$  %) ar bilirubino ( $< 1$  %) kiekis, kurie 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 sergančių pacientų. 6,8 % VTSN sergančių pacientų (tyrimas B2222) buvo pastebėtas 3 ar 4 laipsnio ALT (alaninaminotransferazės) aktyvumo padidėjimas ir 4,8 % - 3 ar 4 laipsnio AST (aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas. Bilirubino kiekis didėjo mažiau kaip 3 %.

Buvo citolizinio bei cholestazinio hepatito ir kepenų nepakankamumo atvejų, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi, įskaitant vieną pacientą, vartojusį didelę paracetamolio dozę.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt/>).

## **4.9 Perdozavimas**

Didesnės dozės nei rekomenduojama gydomoji dozė vartojimo patirties yra nedaug. Apie pavienius imatinibo perdozavimo atvejus gauta savanoriškų pranešimų metu ir paskelbta literatūros šaltiniuose. Perdozavusį vaistinio preparato pacientą reikia stebėti ir taikyti atitinkamas simptominio gydymo priemones. Paprastai praneštais atvejais pacientų būklė „pagerėjo“ arba jie „pasveiko“. Buvo pranešta, kad perdozavus skirtingų vaistinio preparato dozių, pasireiškė šie toliau išvardyti reiškiniai:

### *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, padidėjo kreatinfosfokinazės aktyvumas, padidėjo bilirubino kiekis, skaudėjo virškinimo traktą.

Išgėrus 6400 mg (vienkartinę dozę): literatūros šaltiniuose pranešta apie vieną tokį atvejį, kai vienam pacientui pasireiškė pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, veido patinimas, sumažėjo neutrofilų kiekis kraujyje, padidėjo transaminazių aktyvumas.

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 kiekis kraujyje ir pasireiškė viduriavimas.

Pacientą, perdozavusį vaistinio preparato, reikia stebėti ir taikyti atitinkamą palaikomąjį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – baltymo tirozino kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE01.

### Veikimo mechanizmas

Imatinibas yra nedidelė baltymo tirozino kinazės inhibitoriaus molekulė, kuri stipriai slopina Bcr-Abl tirozino kinazės (TK) aktyvumą, taip pat keleto TK receptorių aktyvumą: Kit, c-Kit proto-onkogeną koduojančio kamieninių ląstelių faktoriaus (angl. *Stem cell factor*, SCF) receptorių, diskoidino domeno receptorių (DDR1 ir DDR2), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorių (angl. *Colony stimulating factor receptor*, CSF-1R) bei trombocituose esančius augimo faktoriaus receptorių alfa ir beta (angl. *Platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR-alpha, PDGFR-beta). Imatinibas taip pat gali slopinti ląstelių procesus, kuriuos skatina šių receptorių kinazių aktyvinimas.

### Farmakodinaminis poveikis

Imatinibas yra baltymo tirozino kinazės inhibitorius, kuris *in vitro*, ląstelės lygmenyje ir *in vivo* stipriai slopina Bcr-Abl tirozino kinazę. Junginys selektyviai slopina proliferaciją ir indukuoja apoptozę Bcr-Abl teigiamose ląstelių eilėse, taip pat šviežiose leukeminėse ląstelėse, gautose 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 (ang. *Platelet-derived growth factor*, PDGF) tirozino kinazės receptorių, PDGF-R, kamieninių ląstelių faktoriaus (ang. *Stem cell factor*, SCF), c-Kit inhibitorius. Jis slopina PDGF ir SCF medijuojamus ląstelių procesus. MDS/MPL, HES/LEL ir DFSP patogenezėje svarbus PDGF receptorių ar Abl baltymo tirozino kinazės aktyvavimas, kurį gali skatinti jungimasis su įvairiais baltymais ar PDGF gamyba. Imatinibas slopina sutrikusio PDGFR ir Abl kinazės aktyvumo sukeltą signalo perdavimą ir ląstelių dauginimąsi.

#### Klinikiniai lėtinės mieloleukemijos tyrimai

Imatinibo veiksmingumas nustatomas bendro hematologinio ir citogenetinio atsako dažniais 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<sup>+</sup>) LML progresavusi, blastinė ar akceleracijos fazė, kitos Ph<sup>+</sup> leukemijos ar lėtinė LML fazė, bet neefektyvus ankstesnis gydymas interferonu alfa (IFN). Vienas didelis, atviras, daugiacentris, tarptautinis randomizuotas III fazės tyrimas atliktas pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota Ph<sup>+</sup> LML. Be to, vaikai buvo gydomi dviejų I fazės tyrimų ir vieno II fazės tyrimo metu.

38 - 40 % visuose tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo  $\geq 60$  metų ir 10 - 12 % pacientų buvo  $\geq 70$  metų.

*Naujai diagnozuota lėtinė fazė.* Šio III fazės tyrimo suaugusiųjų tarpe metu buvo lygintas gydymas tik imatinibu, arba gydymas interferono alfa (IFN) deriniu 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/m<sup>2</sup> IFN per parą į poodį kartu su po oda leidžiamu Ara-C po 20 mg/m<sup>2</sup> per parą 10 dienų per mėnesį.

Iš viso atsitiktinės atrankos būdu 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 –  $\geq 60$  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, pirmaeilio gydymo trukmės mediana buvo 82 mėnesiai imatinibo grupėje ir 8 mėnesiai IFN grupėje. Antraeilio gydymo imatinibu trukmės mediana buvo 64 mėnesiai. Pacientų, kuriems taikytas pirmaeilis gydymas imatinibu, vidutinė paros dozė buvo  $406 \pm 76$  mg. Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis yra gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. Progresavimas apibūdinamas, kaip bet kuris 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. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys 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)**

<b>(Geriausio atsako dažnis)</b>	<b>Imatinibas n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Hematologinis atsakas</b>		
VHA dalis n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % PI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]

<b>Citogenetinis atsakas</b>		
Didysis atsakas n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % PI]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Visiškas CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Dalinis CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekulinis atsakas**</b>		
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, pagrįsta turimomis imtimis		
<b>Hematologinio atsako kriterijai (bet koks atsakas turi būti patvirtintas po ≥ 4 savaitių):</b> BKK < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocitų < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, mielocitų+metamielocitų < 5 % kraujyje, kraujyje nėra blastų ir promielocitų, bazofilų < 20 %, nėra ekstramedulinių židinių.		
<b>Citogenetinio atsako kriterijai:</b> visiškas (0 % Ph+ metafazės), dalinis (1–35 %), mažas (36–65 %) ar mažiausias (66–95 %). Didysis atsakas (0–35 %) apima visišką ir dalinį atsaką.		
<b>Didžiojo molekulinio atsako kriterijai:</b> periferiniame kraujyje Bcr-Abl transkriptų kiekio sumažėjimas ≥ 3 logaritmais (matuojama realaus laiko kiekybiniu atvirkštinės transkriptazės PGR tyrimu), lyginant su standartizuota pradine reikšme.		

Skyrus pirmaeilį 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 pirmaeilį 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 pasireiškė pirmaeilio 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). Šią „laiko iki reiškinio“ tyrimo vertinamąją baigtį 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 vartojamas tokia pat tvarka skiriamas IFN-Ara-C (n=325), pagrindinių 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 aktyvumo ar bilirubino koncentracijos padidėjimas. Kitos nepageidaujamos reakcijos registruotos tuo pačiu dažniu ar rečiau.

*Lėtinė fazė, nesėkmingas gydymas interferonu.* 532 suaugę 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 veiksmingumo kintamasis buvo didžiojo citogenetinio atsako (visiško ir dalinio atsako, 0–35 % Ph+ metafazių kaulų čiulpuose) dažnis.

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

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

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visišku hematologiniu atsaku, išnykusiais leukemijos požymiais (t.y. išnykusiais blastais iš kaulų čiulpų ir kraujo, bet nevisiškai atsigavusiam periferiniam kraujui kaip esant visiškam atsakui) ar grįžimu į lėtinę LML fazę, dažnis. Visiškas hematologinis atsakas patvirtintas 71,5 % pacientų (3 lentelė). Svarbu tai, kad 27,7 % tiriamųjų gautas didysis citogenetinis atsakas, kuris visiškas 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 mėnesio.

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

Svarbiausias veiksmingumo kintamasis buvo hematologinio atsako, apibūdinamo visišku 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 trukmės mediana 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. Atsakas suaugusiųjų LML tyrimuose**

	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 procentinė dalis (PI <sub>95%</sub> )			
Hematologinis atsakas <sup>1</sup>	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)	Duomenų nepateikta	12 %	5 %
Grįžimas į lėtinę fazę (GLF)	Duomenų nepateikta	17 %	18 %
Didysis citogenetinis atsakas <sup>2</sup>	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Visiškas	53 %	20 %	7 %
(Patvirtintas <sup>3</sup> ) [95 % PI]	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
Dalinis	12 %	7 %	8 %
<p><sup>1</sup> <b>Hematologinio atsako kriterijai (visi atsakai turi būti patvirtinti po <math>\geq 4</math> savaičių):</b>  VHA: Tyrimas 0110 [BKK &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombocitų &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, mielocitų+metamielocitų &lt; 5 % kraujyje, nėra blastų ir promielocitų kraujyje, bazofilų &lt; 20 %, nėra ekstramedulinių židinių] ir tyrimuose 0102 bei 0109 [ANS <math>\geq 1,5</math> x 10<sup>9</sup>/l, trombocitų <math>\geq 100</math> x 10<sup>9</sup>/l, nėra blastų kraujyje, blastų &lt; 5 % kaulų čiulpuose, nėra ekstramedulinės ligos.  NEL: Tokie pat kriterijai kaip VHA, bet ANS <math>\geq 1</math> x 10<sup>9</sup>/l ir trombocitų <math>\geq 20</math> x 10<sup>9</sup>/l (tik 0102 ir 0109).  GLF: &lt; 15 % blastų KČ ir PK, &lt; 30 % blastų+promielocitų KČ ir PK, &lt; 20 % bazofilų PK, nėra kitos, išskyrus blužnies ir kepenų, ekstramedulinės ligos (tik 0102 ir 0109).  KČ = kaulų čiulpai, PK = periferinis kraujas.</p> <p><sup>2</sup> <b>Citogenetinio atsako kriterijai:</b>  Pagrindinį atsaką sudaro visiškasis ir dalinis atsakas: visiškasis (0 % Ph+ metafazių), dalinis (1–35 %).  <sup>3</sup> Visiškas citogenetinis atsakas patvirtinamas antrą kartą citogenetiškai vertinant kaulų čiulpus praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirminio kaulų čiulpų tyrimo.</p>			

### Vaikų populiacija

Iš viso 26 jaunesni kaip 18 metų vaikai, kuriems buvo lėtinė LML fazė (n=11) ar LML blastinė krizė, ar Ph+ ūminė leukemija (n=15), buvo įtraukti į dozės didinimo I fazės tyrimą. Tai buvo intensyviai gydyti vaikai: 46 % – buvo transplantuoti kaulų čiulpai, 73 % – buvo taikyta chemoterapija keliais vaistiniais preparatais. Pacientams buvo skirta imatinibo po 260 mg/m<sup>2</sup> per parą (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup> per parą (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup> per parą (n=7), 570 mg/m<sup>2</sup> per parą (n=5). Iš 9 pacientų, kuriems buvo lėtinė LML fazė ir prieinami citogenetiniai rodikliai, 4 (44 %) ir 3 (33 %) buvo gautas atitinkamai visiškasis ir dalinis citogenetinis atsakas, MCyR dažnis – 77 %.

II fazės atvirame, daugiacentriame, vienos grupės tyrime dalyvavo 51 vaikas, sergantis naujai diagnozuota ir negydyta lėtinės fazės LML. Pacientai buvo gydomi imatinibo 340 mg/m<sup>2</sup> doze per parą be pertraukų, nes nebuvo dozės ribojančio nepageidaujamo poveikio. Gydymas 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 tarp suaugusiųjų. 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 5,6 mėnesio laiko iki atsako mediana, remiantis *Kaplan-Meier* įvertinimu.

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

### Klinikiniai Ph+ ŪLL tyrimai

*Pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL: Kontroliuojamo (ADE10) tyrimo metu, kuriame imatinibas buvo lygintas su pradine chemoterapija penkiasdešimt penkiems 55 metų ir vyresniems pacientams, kuriems diagnozė nustatyta pirmą kartą, vartojant vieną imatinibą buvo gautas reikšmingai didesnis pilno hematologinio atsako dažnis lyginant su chemoterapiją gavusiaisiais (96,3 % lyginant su 50 %; p=0,0001). Kai pacientams, kuriems nebuvo gautas atsakas ar gautas silpnas atsakas, buvo paskirtas gelbstimasis 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 gavusiaisiais. 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 išgyvenamumo be ligos (p=0,02) rezultatai.*

Keturių nekontroliuojamų tyrimų (AAU02, ADE04, AJP01 ir AUS01), kuriuose dalyvavo 211 pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota Ph+ ŪLL, rezultatai atitinka anksčiau minėto 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). Išgyvenamumas 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) dviejuose tyrimuose (AJP01 ir AUS01).

#### 4 Lentelė. Chemoterapinis gydymas, taikomas kartu su imatinibu

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

	VCR 2 mg i.v., 6, 13, 20 diena; daunorubicinas 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., 6-7, 13-14 diena.
Pradinis gydymas II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 valanda), 26, 46 diena; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 valanda), 28-31, 35-38, 42-45 dienas; gerti 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> , 26-46 dienas.
Konsoliduojantis gydymas	Gerti DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , 1-5 dienas; vindezinis 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1 diena; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 valandos), 1 diena; etopozidas 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 valanda) 4-5 dienas; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 valandos, 12 valandų), 5 diena.
<b>AJP01 tyrimas</b>	
Pradinis gydymas	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 valandos), 1 diena; daunorubicinas 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 valanda), 1-3 dienas; vinkristinas 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1, 8, 15, 21 diena; gerti prednizoloną 60 mg/m <sup>2</sup> /per parą.
Konsoliduojantis gydymas	Pakaitinis chemoterapijos kursas: aukštos dozės chemoterapija su MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 valandos), 1 diena, ir Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (12 valandų), 2-3 diena, 4 kursus.
Palaikomasis gydymas	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., 1 diena; gerti prednizoloną 60 mg/m <sup>2</sup> , 1-5 dienas.
<b>AUS01 tyrimas</b>	
Pradinis – konsoliduojantis gydymas	Hiper-CVAD gydymas: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 valandos, 12 valandų), 1-3 dienas; vinkristinas 2 mg i.v., 4, 11 diena; doksorubicinas 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 valandos), 4 diena; DEX 40 mg/per parą 1-4 dienas ir 11-14 dienas, keičiamas MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 valandos), 1 diena, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 valandos, 12 valandų), 2-3 diena (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: ciklofosfamidas; DEX: deksametazonas; MTX: metotreksatas; 6-MP: 6-merkaptopurinas; VM26: tenipozidas; VCR: vinkristinas; IDA: idarubicinas; i.v.: vartoti į veną.	

*Vaikų populiacija:* 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<sup>+</sup> ŪLL. Šio tyrimo metu pacientams po indukcinio gydymo buvo skiriamas imatinibas (po 340 mg/m<sup>2</sup> per parą) kartu su intensyvia chemoterapija. 1-5 kohortų pacientams imatinibo buvo skiriama netolygiai, skirtingose kohortose vaistinio preparato buvo skiriama didėjančia trukme ir gydymas buvo pradamas anksčiau arba vėliau; 1-osios kohortos pacientams buvo skiriamas mažiausio intensyvumo gydymas, o 5-osios kohortos pacientams buvo skiriamas intensyviausias gydymas imatinibu (ilgiausia vartojimo trukmė dienomis ir tęstinis imatinibo dozavimas kasdien pirmųjų chemoterapijos kursų metu). Skiriant tęstinį gydymą imatinibu kasdien nuo pat chemoterapijos kursų pradžios, 5-osios kohortos pacientų (n=50) 4 metų trukmės išgyvenamumo be recidyvų (angl. event-free survival – EFS) rodiklis pagerėjo, lyginant su istoriniais duomenimis (n=120), kai pastaruoju atveju pacientams buvo skiriama standartinė chemoterapija be imatinibo (atitinkamai 69,6 %, lyginant su 31,6 %). Tikėtinas 4 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo rodiklis 5-osios kohortos pacientams buvo 83,6 %, lyginant su 44,8 % istoriniais duomenimis. 20 iš 50 (40 %) 5-osios kohortos pacientų buvo atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija.

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

Konsoliduojančio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> per parą, IV): 1-5 dienos Ifosfamidas (1,8 g/m <sup>2</sup> per parą, IV): 1-5 dienos MESNA (po 360 mg/m <sup>2</sup> dozę q3h, 8 dozės per parą, IV): 1-5 dienos
---	--

	<p>G-CSF (5 µg/kg, SC): 6-15 dienos arba kol ANS bus &gt; 1500 nuo žemiausios reikšmės</p> <p>IT Metotreksatas (dozė priklausomai nuo amžiaus): TIK 1-ąją dieną</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 8, 15 dienos</p>
Konsoliduojančio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	<p>Metotreksatas (5 g/m<sup>2</sup> per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną</p> <p>Leukovorinas (75 mg/m<sup>2</sup> po 36 valandų, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2-ąją ir 3-iąją dienomis</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją dieną</p> <p>ARA-C (3 g/m<sup>2</sup> dozė q12h x 4, IV): 2-ąją ir 3-iąją dienomis</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, SC): 4-13 dienos arba kol ANS bus &gt; 1500 nuo žemiausios reikšmės</p>
Reindukcinio gydymo blokas 1 (3 savaitės)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienos</p> <p>DAUN (45 mg/m<sup>2</sup> per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis</p> <p>CPM (250 mg/m<sup>2</sup> dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis</p> <p>PEG-ASP (2500 TV/m<sup>2</sup>, IM): 4-ąją dieną</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus &gt; 1500 nuo žemiausios reikšmės</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis</p> <p>DEX (6 mg/m<sup>2</sup> per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos</p>
Intensyvavimo blokas 1 (9 savaitės)	<p>Metotreksatas (5 g/m<sup>2</sup> per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis</p> <p>Leukovorinas (75 mg/m<sup>2</sup> po 36 valandų, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis</p> <p>VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p> <p>CPM (300 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p> <p>MESNA (150 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus &gt; 1500 nuo žemiausios reikšmės</p> <p>ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): 43, 44 dienomis</p> <p>L-ASP (6000 TV/m<sup>2</sup>, IM): 44-ąją dieną</p>
Reindukcinio gydymo blokas 2 (3 savaitės)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 1, 8 ir 15 dienomis</p> <p>DAUN (45 mg/m<sup>2</sup> per parą boliusu, IV): 1-ąją ir 2-ąją dienomis</p> <p>CPM (250 mg/m<sup>2</sup> dozė q12h x 4 dozės, IV): 3-iąją ir 4-ąją dienomis</p> <p>PEG-ASP (2500 TV/m<sup>2</sup>, IM): 4-ąją dieną</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14 dienos arba kol ANS bus &gt; 1500 nuo žemiausios reikšmės</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 15-ąją dienomis</p> <p>DEX (6 mg/m<sup>2</sup> per parą, PO): 1-7 dienos ir 15-21 dienos</p>
Intensyvavimo blokas 2 (9 savaitės)	<p>Metotreksatas (5 g/m<sup>2</sup> per 24 valandas, IV): 1-ąją ir 15-ąją dienomis</p> <p>Leukovorinas (75 mg/m<sup>2</sup> po 36 valandų, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV ar PO q6h x 6 dozės) iii: 2, 3, 16 ir 17 dienomis</p> <p>Trigubas IT gydymas (dozė priklausomai nuo amžiaus): 1-ąją ir 22-ąją dienomis</p> <p>VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p> <p>CPM (300 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p> <p>MESNA (150 mg/m<sup>2</sup> per parą, IV): 22-26 dienos</p>

	G-CSF (5 µg/kg, SC): 27-36 dienos arba kol ANS bus > 1500 nuo žemiausios reikšmės ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): 43, 44 dienomis L-ASP (6000 TV/m <sup>2</sup> , IM): 44-ąją dieną
Palaikomasis gydymas (8 savaitių trukmės ciklai) 1–4 ciklai	MTX (5 g/m <sup>2</sup> per 24 valandas, IV): 1-ąją dieną Leukovorinas (75 mg/m <sup>2</sup> po 36 valandų, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> , IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m <sup>2</sup> per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> per parą, PO): 8-28 dienos Metotreksatas (20 mg/m <sup>2</sup> per savaitę, PO): 8, 15, 22 dienomis VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): 29-33 dienos CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m <sup>2</sup> per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> per parą, IV): 1, 29 dienomis DEX (6 mg/m <sup>2</sup> per parą, PO): 1-5 dienos; 29-33 dienos 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> per parą, PO): 1-56 dienos Metotreksatas (20 mg/m <sup>2</sup> 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 ertmę), PO = per burną, IM = į raumenis, ARA-C = citarabinas, CPM = ciklofosfamidai, VCR = vinkristinas, DEX = deksametazonas, DAUN = daunorubicinas, 6-MP = 6-merkaptopurinas, E.Coli L-ASP = L-asparaginazė, PEG-ASP = PEG asparaginazė, MESNA= 2-merkaptotetano natrio sulfonatas, iii= arba kol MTX koncentracija bus < 0,1 µM, q6h = kas 6 valandas, Gy= Grėjus.

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

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



### Klinikiniai MDS ir MPL tyrimai

Šių ligų gydymo imatinibu patirtis yra labai ribota ir remiasi hematologinio ir citogenetinio atsako dažniais. Kontroliuotų klinikinių tyrimų, rodančių klinikinį pranašumą arba padidėjusį išgyvenamumą, neatlikta. Viename atvirame, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas imatinibo veiksmingumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymo tirozino kinazėmis, grupėms. Tyrime dalyvavo 7 pacientai, sergantys MDS/MPL, kurie buvo gydomi imatinibo 400 mg paros 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 saugumo ir veiksmingumo duomenys pacientams, kuriems nustatyta mieloproliferacinių navikų ir PDGFR-  $\beta$  geno pakitimų bei kuriems buvo gydomi imatinibu. Į šį registrą buvo įtraukti 23 pacientai, ir jiems skirtos imatinibo paros dozės mediana buvo 264 mg (diapazonas: nuo 100 mg iki 400 mg), o gydymo trukmės mediana buvo 7,2 metų (diapazonas: 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 trūksta, gydymo atsako negauta, atitinkamai, VHA buvo pasiektas 20 iš 23 (87 %) pacientų, CCyR atsakas pasiektas 9 iš 23 (39,1 %) pacientų ir molekulinis atsakas – 11 iš 23 (47,8 %) pacientų. Kai atsako dažnis buvo apskaičiuotas tiems pacientams, kuriems buvo žinomas bent vienas įteisintas 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, apie kitus 24 pacientus, sergančius MDS/MPL, buvo paskelbta 13 straipsnių. 21 pacientas buvo gydomas imatinibo 400 mg doze, kiti 3 pacientai gavo mažesnes dozes. Vienuolikai pacientų buvo nustatyti PDGF genų pakitimai, 9 iš jų pasiekė VHA ir 1 DHA. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 79 metų. Remiantis papildyta informacija naujame straipsnyje apie 6 iš šių 11 pacientų, 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. Šių pacientų gydymo trukmės mediana buvo 47 mėnesiai (ribos 24 dienos – 60 mėnesių). 6 iš šių pacientų dabar stebimi ilgiau kaip 4 metus. Vienuolika pacientų pasiekė greitą VHA; dešimčiai visiškai išnyko citogenetiniai pokyčiai ir patikrinus RT-PGR, sumažėjo arba išnyko susijungusių transkriptų. Pastovaus hematologinio ir citogenetinio atsako trukmės mediana buvo atitinkamai 49 mėnesiai (ribos 19-60) ir 47 mėnesiai (ribos 16-59). Patvirtinus diagnozę, bendras išgyvenamumas yra 65 mėnesiai (ribos 25-234). Imatinibo vartojimas pacientams be geninės translokacijos dažniausiai pagerėjimo nesukėlė.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su MDS/MPL sergančiais vaikais neatlikta. 4 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, sirgę su PDGFR geno persitvarkymais 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/m<sup>2</sup> iki 340 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto paros dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškasis hematologinis atsakas, citogenetinis atsakas ir (arba) klinikinis atsakas.

### Klinikiniai HES/LEL tyrimai

Viename atvirame, daugiacentriame, II fazės klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) buvo tiriamas imatinibo veiksmingumas įvairioms pacientų, sergančių gyvybei pavojingomis ligomis, susijusiomis su Abl, Kit ar PDGFR baltymo tirozino kinazėmis, grupėms. Šio tyrimo metu 14 pacientų, sergantys HES/LEL, buvo gydomi 100 – 1000 mg imatinibo paros dozėmis. Kiti 162 pacientai, sergantys HES/LEL, apie kuriuos paskelbta 35 atvejų pranešimuose ir atvejų serijose, vartojo 75 – 800 mg imatinibo per parą. 117 iš bendros 176 pacientų populiacijos buvo nustatyti citogenetiniai pokyčiai. 61 iš 117 šių pacientų nustatyta FIP1L1-PDGFR $\alpha$  kinazės susijungimas. Be to, aptikta, kad keturi HES sergantys pacientai buvo teigiami FIP1L1-PDGFR $\alpha$  kinazės atžvilgiu kituose 3 paskelbtuose atvejuose. Visi 65 pacientai teigiami FIP1L1-PDGFR $\alpha$  kinazės atžvilgiu pasiekė mėnesiais trunkantį VHA (nuo 1+ iki 44+ mėnesių, tikrinta pranešimo metu). Kaip pranešama naujame straipsnyje, 21 iš

šių 65 pacientų taip pat pasiekė pilną molekulinę remisiją, kurios stebėjimo trukmės mediana 28 mėnesiai (13-67 mėnesiai). Šių pacientų amžius svyravo nuo 25 iki 72 metų. Tyrėjų atveju pranešimuose papildomai buvo pranešta apie simptomų ir kitų organų funkcijų sutrikimų pagerėjimą. Pagerėjimai buvo nustatyti širdies, nervų, odos ir poodinio audinio, kvėpavimo, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio, skeleto, raumenų ir 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 geno persitvarkymais susijusia HES ir LEL. Šių pacientų amžius svyravo nuo 2 metų iki 16 metų, jiems buvo skiriama 300 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto per parą arba nuo 200 mg iki 400 mg per parą imatinibo dozė. Visiems pacientams pasiektas visiškas hematologinis atsakas, visiškas citogenetinis atsakas ir (arba) visiškas molekulinis atsakas.

#### DFSP klinikiniai tyrimai

Viename II fazės, atviraime, daugiacentriniame, klinikiniame tyrime (tyrimas B2225) dalyvavo 12 DFSP sergančių pacientų, vartojusių 800 mg imatinibo paros dozė. DFSP sirgusių pacientų amžius buvo nuo 23 iki 75 metų; įtraukimo į tyrimą metu pacientai sirgo metastazavusia DFSP, vietiškai recidyvavusia po pirminės rezekcijos ir, kai nebuvo tikimasi, kad kartotinė rezekcija bus naudinga. Pagrindiniai veiksmingumo duomenys buvo pagrįsti objektyvaus atsako dažniu. Iš 12 tirtų pacientų 9 buvo gautas atsakas, vienam – pilnas, o 8 - dalinis. Trims pacientams iš tų, kuriems buvo gautas dalinis atsakas, navikas pašalintas operacijos metu. Gydymo trukmės mediana B2225 tyrimo metu buvo 6,2 mėnesio, o didžiausia trukmė - 24,3 mėnesio. Dar 6 DFSP sirgusių ir imatinibu gydytų pacientų ligos istorijos nagrinėtos 5 paskelbtuose klinikinių atvejų aprašymuose, jų amžius svyravo nuo 18 mėnesių iki 49 metų. 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 paros dozė. 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 geno produktas buvo beveik visiems į gydymą imatinibu reagavusiems pacientams.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų su DFSP sergančiais vaikais neatlikta. 3 literatūros šaltiniuose aprašyti 5 pacientai, kurie sirgo DFSP ir kuriems buvo nustatyta PDGFR geno persitvarkymų. Šių pacientų amžius svyravo nuo naujagimio iki 14 metų, jiems buvo skiriama 50 mg imatinibo paros dozė arba nuo 400 mg/m<sup>2</sup> iki 520 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto paros dozė. Visiems pacientams pasiektas dalinis ir (arba) visiškas atsakas.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Imatinibo farmakokinetika

Imatinibo farmakokinetika įvertinta nuo 25 mg iki 1000 mg dozavimo intervale. Farmakokinetikos plazmoje pobūdis buvo analizuojamas 1-ąją dieną ir arba 7-ąją, arba 28-ąją dieną, kai plazmoje nusistovi pusiausvyrinė apykaita.

### 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 sumažėjo labai nedaug (C<sub>max</sub> sumažėjo 11 % ir t<sub>max</sub> pailgėjo 1,5 val.), taip pat šiek tiek sumažėjo AUC (7,4 %), lyginant su vaistinio preparato vartojimu nevalgius. Anksčiau atliktos virškinimo trakto operacijos įtaka vaistinio preparato absorbcijai netirta.

### Pasiskirstymas

Esant kliniškai reikšmingai imatinibo koncentracijai, apie 95 % vaistinio preparato būna junginiuose su plazmos baltymais (remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis), 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 pirminis junginys.

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

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

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

#### Eliminacija

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

#### Farmakokinetika plazmoje

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

#### Populiacinė farmakokinetika

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

#### Farmakokinetika vaikams

Abiejų I ir II fazės tyrimų metu nustatyta, kad vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme išgertas imatinibas greitai absorbuojamas. Skiriant vaikams po 260 mg/m<sup>2</sup> ir po 340 mg/m<sup>2</sup> per parą, pasiekta 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/m<sup>2</sup> per parą dozę būna 1,7 karto didesnė vaistinio preparato kumuliacija po kartotinio vieną kartą per parą dozavimo.

Remiantis apibendrinta hematologinėmis ligomis (LML, Ph+ $\bar{U}$ LL ar kitomis imatinibu gydomomis hematologinėmis ligomis) sergančių vaikų populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, imatinibo klirensas didėja priklausomai nuo didėjančio kūno paviršiaus ploto (KPP). Pakoregavus dėl KPP poveikio, 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 260 mg/m<sup>2</sup> paros dozę (neviršijant 400 mg paros dozės) arba po 340 mg/m<sup>2</sup> paros dozę (neviršijant 600 mg kartą per parą), buvo panaši į ekspoziciją suaugusiems pacientams, kurie vartojo 400 mg arba 600 mg imatinibo kartą per parą.

### Organų funkcijos sutrikimas

Pro inkstus išsiskiria nedaug imatinibo ir jo metabolitų. Manoma, 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 atitinka 1,5 karto didesnę stipriai imatinibą surišančio AGP kiekį plazmoje. Tikriausiai laisvo imatinibo klirensas yra panašus ir vaistinių preparatų vartojant pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, 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 funkcijos sutrikimas, lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

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

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

Kepenys buvo organas taikiny s žiurkėse ir šunyse. Abiejų rūšių gyvūnams nustatytas neryškiai ar vidutiniškai padidėjęs transaminazių aktyvumas ir šiek tiek sumažėjusi cholesterolio, trigliceridų, bendrojo baltymo ir albumino koncentracija. Jokių histopatologinių žiurkių kepenų pokyčių nenustatyta. Šunims, gydytiems 2 savaites, nustatytas sunkus toksinis poveikis kepenims, pasireiškęs padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu, kepenų ląstelių ir tulžies latakų nekroze bei tulžies latakų hiperplazija.

Beždžionėms, gydytoms 2 savaites, nustatytas toksinis poveikis inkstams su židinine mineralizacija ir inkstų kanalėlių dilatacija bei kanalėlių nefroze. Kelioms beždžionėms nustatyta padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujyje. 13 savaičių tyrimų metu, žiurkėms, gavusioms  $\geq 6$  mg/kg dozę, pastebėta inkstų spenelių ir šlapimo pūslės pereinamojo epitelio hiperplazija be serumo ar šlapimo rodiklių pokyčių. Ilgai gydomiems imatinibu gyvūnams pastebėtas oportunistinių infekcijų padažnėjimas.

39 savaičių tyrimo metu beždžionėms, gavusioms mažiausią 15 mg/kg dozę, vidutiniškai trečdalį didžiausios 800 mg žmogaus dozės pagal kūno paviršiaus plotą, dozių lygmuo, kuriam esant nepastebimas nepageidaujamas poveikis (angl. *No observed adverse effect level*, NOAEL) nenustatytas. Gydytas pablogino šių gyvūnų normaliai nuslopintą maliarijos infekciją.

Imatinibas nebuvo genotoksiškas *in vitro* atliekant bakterijų ląstelių tyrimą (*Ames* testą), *in vitro* žinduolių ląstelių (peliių limfomos) tyrimą ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių testą. Teigiamas imatinibo genotoksinis poveikis pastebėtas atliekant *in vitro* žinduolių ląstelių (kininio žiurkėno kiaušidžių) tyrimą klastogeniškumui (chromosomų aberacijoms) nustatyti, esant metabolinei aktyvacijai. Du gamybos proceso tarpiniai produktai, kurių yra ir galutiniame produkte, buvo teigiami mutageniškumo atžvilgiu *Ames* testo metu. Vienas šių tarpinių produktų buvo teigiamas peliių limfomos tyrimo metu.

Tiriant vaisingumą nustatyta, kad žiurkių patinų, prieš poravimąsi 70 parų gavusių vaistinio preparato, sėklidžių ir sėklidžių prielipo svoris bei judrių spermijų procentas sumažėjo po 60 mg/kg dozės, kuri atitinka didžiausią klinikinę 800 mg paros dozę, apskaičiuotą pagal kūno paviršiaus plotą. Šito nestebėta vartojant  $\leq 20$  mg/kg dozę. Neryškiai ir vidutiniškai sumažėjusi spermatogenezė taip pat nustatyta šunims, gavusiems  $\geq 30$  mg/kg geriamąją dozę. 14 parų prieš poravimąsi ir iki 6-osios vaikingumo paros žiurkių patelėms duodant vaistinio preparato, poveikio poravimuisi ir vaikingų patelių skaičiui nenustatyta, o duodant 60 mg/kg dozę, reikšmingai padaugėjo vaisiaus netekimo po implantacijos atvejų ir sumažėjo gyvų vaisių skaičius. Šių reiškinii nestebėta skiriant  $\leq 20$  mg/kg dozę.

Geriamojo vaistinio preparato įtakos prenatalinei ir postnatalinei raidai tyrimų metu žiurkėms, gaunančioms 45 mg/kg per parą, 14-ąją ar 15-ąją vaikingumo parą pastebėta raudonų išskyrų iš makšties. Duodant tą pačią dozę, nustatyta, kad padidėja negyvagimių ir 0–4 dienomis po atsivedimo kritusių jauniklių skaičius. F1 kartos palikuonims duodant tą pačią dozę, vidutinis kūno svoris buvo mažesnis nuo atsivedimo 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, tačiau buvo didesnis rezorbcijų skaičius ir mažesnis gyvybingų vaisių skaičius. Dozė, kurią vartojant nepastebimas nepageidaujamas poveikis (angl. *No observed adverse effect level*, NOAEL), motininiais gyvūnams ir F1 generacijai buvo 15 mg/kg per parą (ketvirtis didžiausios žmogaus 800 mg dozės).

Imatinibas, kurio organogenezės laikotarpiu buvo skiriama  $\geq 100$  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, vartojant  $\leq 30$  mg/kg dozes.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimo, atlikto su žiurkių jaunikliais, metu (preparato skiriant nuo 10-osios iki 70-osios paros po atsivedimo) naujų organų taikinių nenustatyta, lyginant su žinomais organais taikiniai suaugusioms žiurkėms. Toksinio poveikio jauniklių vystymuisi tyrimo metu poveikis augimui, uždelstam makšties angos atsivėrimui 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus dozę.

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis, gavusiomis 15 mg/kg, 30 mg/kg ir 60 mg/kg per parą imatinibo dozę, metu statistiškai reikšmingai sumažėjo patinų, gavusių 60 mg/kg per parą, ir patelių, gavusių  $\geq 30$  mg/kg per parą, gyvenimo trukmė. Kritusių gyvūnų histopatologinių tyrimų metu nustatytos pagrindinės gyvūnėlių kritimo ar jų užmigdymo priežastys buvo: kardiomiopatija (abiems lytims), lėtinė progresuojanti nefropatija (patelėms) ir apyvarpės liaukų papiloma. Navikinių pokyčių organai taikiniai buvo inkstai, šlapimo pūslė, šlaplė, apyvarpės ir varputės liaukos, plonosios žarnos, prieskydinės liaukos, antinksčiai ir ne liaukinė skrandžio dalis.

Apyvarpės ar varputės liaukų papilomos ar karcinomos pastebėtos žiurkėms, kurios gavo 30 mg/kg per parą arba didesnę dozę, atitinkančią maždaug 0,5 ar 0,3 kartus didesnę ekspoziciją (pagal AUC), negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai ir 0,4 karto didesnę ekspoziciją vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m<sup>2</sup> per parą. Dozė, kurią vartojant nepastebimas nepageidaujamas poveikis (angl. *No observed adverse effect level*, NOAEL), buvo 15 mg/kg per parą. Inkstų adenoma ar karcinoma, šlapimo pūslės ir šlaplės papiloma, plonojo žarnyno adenokarcinoma, prieskydinių liaukų adenoma, gerybiniai ir piktybiniai antinksčių šerdinės dalies navikai bei ne liaukinės skrandžio dalies papiloma ar karcinoma stebėtos duodant 60 mg/kg per parą dozę, atitinkančią maždaug 1,7 arba 1 kartą didesnę ekspoziciją (pagal AUC), negu žmonėms vartojant 400 mg arba 800 mg per parą atitinkamai, ir 1,2 karto didesnę ekspoziciją vaikams (pagal AUC) vartojant 340 mg/m<sup>2</sup> per parą. Dozė, kurią vartojant nepastebimas nepageidaujamas poveikis (angl. *No observed adverse effect level*, NOAEL), buvo 30 mg/kg per parą.

Šių kancerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis duomenų reikšmė ir mechanizmas žmonėms iki šiol neaiškus.

Ankstesnių ikilinkinių tyrimų metu nenustatyti ne navikiniai pokyčiai buvo širdies ir kraujagyslių sistemos, kasos, endokrininių liaukų ir dantų pažeidimai. Svarbiausi pakitimai buvo širdies hipertrofija ir išsiplėtimas, dėl kurių kai kuriems gyvūnams pasireiškė širdies nepakankamumo požymiai.

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

*Tabletės šerdis*

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas (A tipo)

Hipromeliozė

Magnio stearatas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

*Tabletės plėvelė*

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 4000

Talkas

Hipromeliozė

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.6 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/Al lizdinės plokštelės

PVC/PE/PVDC/Al lizdinės plokštelės

Imatinib Sandoz 100 mg

Pakuotės dydžiai: 20, 30, 50, 60, 80, 90 ir 120 tablečių.

PVC/PE/PVDC/Al lizdinės plokštelės

Imatinib Sandoz 400 mg

Pakuotės dydžiai: 10, 30, 50, 60, 80 ir 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovėnija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Imatinib Sandoz 100 mg  
N20 – LT/1/15/3851/006  
N30 – LT/1/15/3851/007  
N50 – LT/1/15/3851/008  
N60 – LT/1/15/3851/001  
N80 – LT/1/15/3851/009  
N90 – LT/1/15/3851/010  
N120 – LT/1/15/3851/002

Imatinib Sandoz 400 mg  
N10 – LT/1/15/3851/003  
N30 – LT/1/15/3851/004  
N50 – LT/1/15/3851/011  
N60 – LT/1/15/3851/012  
N80 – LT/1/15/3851/013  
N90 – LT/1/15/3851/005

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gruodžio 10 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2019 m. gruodžio 27 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## **II PRIEDAS**

### **REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**



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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana  
Slovėnija

arba

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg  
Vokietija

arba

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
Sachsen-Anhalt, 39179 Barleben  
Vokietija  
arba

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Trimlini 2D  
9220 Lendava  
Slovėnija

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinibas

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

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

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

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengtos tabletės

20 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

50 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

80 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

120 plėvele dengtų tablečių

Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengtos tabletės

10 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

50 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

80 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

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

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Vartoti kaip nurodyta gydytojo.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP{mm MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovėnija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Imatinib Sandoz 100 mg  
N60 – LT/1/15/3851/001  
N120 – LT/1/15/3851/002  
N20 – LT/1/15/3851/006  
N30 – LT/1/15/3851/007  
N50 – LT/1/15/3851/008  
N80 – LT/1/15/3851/009  
N90 – LT/1/15/3851/010

Imatinib Sandoz 400 mg  
N10 – LT/1/15/3851/003  
N30 – LT/1/15/3851/004  
N50 – LT/1/15/3851/011  
N60 – LT/1/15/3851/012  
N80 – LT/1/15/3851/013  
N90 – LT/1/15/3851/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Imatinib Sandoz 100 mg  
Imatinib Sandoz 400 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}

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

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengtos tabletės  
Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengtos tabletės

Imatinibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

SANDOZ

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### **Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengtos tabletės**

### **Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengtos tabletės**

Imatinibas

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

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

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

### **1. Kas yra Imatinib Sandoz ir kam jis vartojamas**

Imatinib Sandoz yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos imatinibu. Šis vaistas veikia slopindamas nenormalių ląstelių augimą, sergant toliau išvardytomis ligomis. Jos apima kai kurias vėžio rūšis.

#### **Imatinib Sandoz gydoma suaugusiųjų ir vaikų:**

- **lėtinė mieloidinė leukemija (LML).** Leukemija yra baltųjų kraujo ląstelių vėžys. Paprastai šios baltosios ląstelės padeda organizmui kovoti su infekcija. Lėtinė mieloleukemija yra tokia leukemijos forma, kai tam tikros nenormalios ląstelės (vadinamos mieloidinėmis ląstelėmis) pradeda nekontroliuojamai augti.
- ***Philadelphia* chromosomai teigiama ūminė limfoblastinė leukemija (Ph teigiamos ŪLL).** 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 Sandoz slopina šių ląstelių augimą.

#### **Imatinib Sandoz taip pat gydomi suaugusieji, sergantys :**

- **mielodisplaziniu sindromu ar mieloproliferacinėmis ligomis (MDS/MPL).** Tai kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės pradeda augti nekontroliuojamai. Imatinib Sandoz slopina šių ląstelių augimą, esant tam tikram šių ligų potipiui;
- **hipereozinofilijos sindromu (HES) ir (arba) lėtine eozinofiline leukemija (LEL).** Tai yra kraujo ligos, kurių metu kai kurios kraujo ląstelės (vadinamos eozinofilais) pradeda augti nekontroliuojamai. Imatinib Sandoz slopina šių ląstelių augimą esant tam tikram šių ligų potipiui;
- **iškiliaja dermatofibrosarkoma (*Dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP).** DFSP – tai po oda esančio audinio vėžys, kurio metu kai kurios ląstelės pradeda augti nekontroliuojamai. Imatinib Sandoz slopina šių ląstelių augimą.

Toliau pakuotės lapelyje apibūdinant minėtas ligas bus naudojamos nurodytos santrumpos.

Jeigu Jums kyla kokių nors klausimų apie Imatinib Sandoz veikimą arba kodėl Jums šio vaisto paskirta, klauskite savo gydytojo.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Imatinib Sandoz

Imatinib Sandoz Jums paskirs tik gydytojas, turintis kraujo vėžio ar solidinių navikų gydymo vaistais patirties.

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

### **Imatinib Sandoz vartoti negalima:**

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

Jeigu tai Jums tinka, **nevirtokite Imatinib Sandoz 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 Sandoz, jeigu:

- Jums yra ar kada nors yra buvę kepenų, inkstų ar širdies sutrikimų;
- 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 Sandoz** gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą, o kai kuriais atvejais tai gali būti mirtina. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atidžiai patikrins, ar pacientas neturi šios infekcijos požymių.
- jeigu Jums vartojant Imatinib Sandoz susidaro kraujosruvų, pasireiškia kraujavimas, karščiavimas, nuovargis ir sumišimas, kreipkitės į gydytoją. Tai gali būti kraujagyslių pažaidos, vadinamos trombine mikroangiopatija (TMA), požymis.

Jeigu Jums tinka bet kuris iš šių atvejų, **prieš pradėdant vartoti Imatinib Sandoz, pasakykite gydytojui.**

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

**Gydymo Imatinib Sandoz metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją,** jeigu Jums labai greitai padidėjo kūno svoris. Dėl Imatinib Sandoz poveikio Jūsų kūne gali kauptis vanduo (pasireikšti sunkus skysčio susilaikymas).

Jums vartojant Imatinib Sandoz, gydytojas reguliariai tikrins, ar vaistas veikia. Jums taip pat reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai ir nustatinėjamas kūno svoris.

### **Vaikams ir paaugliams**

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

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

### **Kiti vaistai ir Imatinib Sandoz**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto (tokių, kaip paracetamolis) ir vaistažolių preparatus (tokių, kaip jonažolės preparatai), arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai vartojami kartu gali sąveikauti su Imatinib Sandoz. Jie gali padidinti arba sumažinti Imatinib Sandoz poveikį, arba padidindami šalutinio poveikio pasireiškimo dažnį, arba mažindami Imatinib Sandoz veiksmingumą. Imatinib Sandoz gali panašiai veikti kai kuriuos kitus vaistus.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kurie trukdo formuotis kraujo krešuliams.

### **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 Sandoz nerekomenduojama vartoti nėščiosioms, nebent yra neabejotinai būtina, nes jis gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis galimą Imatinib Sandoz vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką.
- Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti taikyti veiksmingą kontracepciją gydymo šiuo vaistu metu.
- Vartojant Imatinib Sandoz, kūdikio nežindykite.
- Nerimaujantiems dėl savo vaisingumo Imatinib Sandoz vartojimo metu pacientams yra patariama konsultuotis su savo gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant šio vaisto galite jausti svaigulį arba mieguistumą arba vaizdas gali tapti neryškus. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite jokių staklių ar mechanizmų, kol vėl nepasijusite gerai.

## **3. Kaip vartoti Imatinib Sandoz**

Jūsų gydytojas Jums paskyrė Imatinib Sandoz, kadangi sergate sunkia liga. Imatinib Sandoz gali Jums padėti nugalėti šią ligą.

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 Sandoz, nebent taip nurodytų Jūsų gydytojas. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip paskyrė gydytojas, arba jaučiate, kad šio vaisto Jums jau nereikia.

### **Kiek vartoti Imatinib Sandoz**

#### **Vartojimas suaugusiesiems**

Gydytojas Jums tiksliai nurodys, kiek Imatinib Sandoz tablečių gerti.

- **Jeigu esate gydomas nuo LML:**

Atsižvelgiant į Jūsų būklę, įprasta pradinė dozė yra arba 400 mg, arba 600 mg:

- 400 mg, vartojant po 4 tabletes **vieną kartą** per parą,
- 600 mg, vartojant 6 tabletes **vieną kartą** per parą,
- 400 mg, vartojant po 1 tabletę **vieną kartą** per parą,
- 600 mg, vartojant vieną 400 mg tabletę kartu su puse 400 mg tabletės (arba dviem 100 mg tabletėmis) **vieną kartą** per parą.

Jūsų gydytojas gali Jums skirti didesnę ar mažesnę dozę priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą. Jeigu Jūsų paros dozė yra 800 mg (8 tabletės), turite gerti 4 tabletes iš ryto ir 4 tabletes vakare.

Jeigu Jūsų paros dozė yra 800 mg (2 tabletės), turite gerti 1 tabletę iš ryto ir 1 tabletę vakare.

- **Jeigu esate gydomas nuo Ph teigiamos ŪLL:**  
Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant 6 tabletes **vieną kartą** per parą.  
Pradinė dozė yra 600 mg, vartojant vieną 400 mg tabletę kartu su puse 400 mg tabletės (arba dviem 100 mg tabletėmis) **vieną kartą** per parą.
- **Jeigu esate gydomas nuo MDS/MPL:**  
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant 4 tabletes **vieną kartą** per parą.  
Pradinė dozė yra 400 mg, vartojant 1 tabletę **vieną kartą** per parą.
- **Jeigu esate gydomas nuo HES/LEL:**  
Pradinė dozė yra 100 mg, vartojant 1 tabletę **vieną kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant po keturias tabletes **vieną kartą** per parą.  
Pradinė dozė yra 100 mg, vartojant vieną 100 mg tabletę **vieną kartą** per parą. Priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 400 mg, vartojant vieną 400 mg tabletę **vieną kartą** per parą.
- **Jeigu esate gydomas nuo DFSP:**  
Dozė yra 800 mg (8 tabletės) per parą, vartojant 4 tabletes iš ryto ir 4 tabletes vakare.  
Dozė yra 800 mg (2 tabletės) per parą, vartojant 1 tabletę iš ryto ir 1 tabletę vakare.

#### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Gydytojas nurodys, kiek Imatinib Sandoz tablečių reikia sugirdyti vaikui. Vartojama Imatinib Sandoz dozė priklausys nuo Jūsų vaiko būklės, kūno masės ir ūgio. Bendroji vaikų paros dozė turi neviršyti 800 mg gydant LML ir 600 mg gydant Ph+ ŪLL. Vaistą galima vartoti vieną kartą per parą arba paros dozę padalyti į dvi dalis (pusę dozės gerti iš ryto ir kitą pusę – vakare).

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

#### **Kada ir kaip vartoti Imatinib Sandoz**

- Imatinib Sandoz gerkite valgio metu. Tai padės išvengti skrandžio sutrikimų vartojant Imatinib Sandoz.
- Nurykite tabletę užgerdami didele stikline vandens.

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

- Kiekvienai 100 mg tabletei vartokite maždaug 50 ml vandens ar sulčių.
- Kiekvienai 400 mg tabletei vartokite maždaug 200 ml, o pusei 400 mg tabletės vartokite maždaug 100 ml vandens ar sulčių.
- Pamaišykite šaukštu, kol tabletės visiškai ištirps.
- Kai tabletė ištirps, nedelsdami išgerkite visą stiklinės turinį. Stiklinės dugne gali likti ištirpusių tablečių pėdsakų.

#### **Kaip ilgai vartoti Imatinib Sandoz**

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

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Imatinib Sandoz dozę?**

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

#### **Pamiršus pavartoti Imatinib Sandoz**

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

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

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

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

**Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtų kuris nors iš šių atvejų.**

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

- Greitas kūno svorio didėjimas. Vartojant Imatinib Sandoz organizme gali pradėti kauptis vanduo (t.y. pasireikšti sunkus skysčio susilaikymas).
- Infekcijos požymiai – pavyzdžiui, karščiavimas, stiprus drebulys, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas. Imatinib Sandoz gali sumažinti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, todėl galite lengviau užsikrėsti infekcine liga.
- Netikėtas kraujavimas ar mėlynių atsiradimas (be jokio susižalojimo).

**Nedažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Skausmas krūtinėje, nereguliarus širdies ritmas (širdies sutrikimų požymiai).

- Kosulys, apsunkintas kvėpavimas arba skausmingas kvėpavimas (plaučių sutrikimų požymiai).
- Apsvaigimas, svaigulys ar alpimas (žemo kraujospūdžio požymiai).
- Šleikštulys (pykinimas), taip pat apetito netekimas, tamsios spalvos šlapimas, pageltusi oda ar akių baltymai (kepenų sutrikimų požymiai).
- Išbėrimas, odos paraudimas, taip pat pūslių atsiradimas ant lūpų, akių, odos ar burnos gleivinės, odos pleiskanojimas, karščiavimas, pakilę raudoni arba purpuriniai odos lopai, niežulys, deginimo pojūtis, pūslinis išbėrimas (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, tarsenos sunkumai, staigus sąmonės praradimas (nervų sistemos sutrikimų, pavyzdžiui, kraujavimo kaukolės ertmėje ar galvos smegenų pabrinkimo, 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 (Reino [*Raynaud*] sindromo požymiai).
- Staigus odos patinimas ir paraudimas (odos infekcijos, vadinamos celiulitu, požymiai).
- Sutrikusi klausa.
- Raumenų silpnumas ir spazmai 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, svaiguliu 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 nenormaliais laboratorinių tyrimų rezultatais (pvz., didelis kalio, šlapimo rūgšties ir fosforo kiekis, ir mažas kalcio kiekis kraujyje).

**Retas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- Kraujo krešulių susidarymas smulkiose kraujagyslėse (trombinė mikroangiopatija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Išplitusio sunkaus išbėrimo, pykinimo, karščiavimo, padidėjusios tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių koncentracijos kraujyje ar pageltusios odos ar akių (geltos požymiai) kartu su dusuliu, krūtinės skausmu ar diskomforto pojūčiu, labai sumažėjusiu šlapimo išsiskyrimu ir troškulio pojūčiu (alerginės reakcijos, susijusios su gydymu, požymiai) ir t.t. derinys.
- Lėtinis inkstų nepakankamumas.
- Hepatito B infekcijos atsinaujinimas (reaktyvacija), jeigu praeityje Jums buvo diagnozuotas hepatitas B (kepenų infekcija).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš minėtų atvejų, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

**Taip pat gali pasireikšti kitoks šalutinis poveikis:**

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

- Galvos skausmas ar nuovargis.
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas, viduriavimas ar nevirškinimas.
- Išbėrimas.  
Mėšlungis arba sąnarių, raumenų ir kaulų skausmas. imatinibo vartojimo metu arba *nutraukus jo vartojimą*.
- Tinimas, pavyzdžiui, patinusios kulkšnys ar paburkę akių vokai.
- Padidėjęs kūno svoris.

Jei bet kuris iš šių atvejų tampa sunkus, **pasakykite savo gydytojui.**

**Dažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Nevalgumas, sumažėjęs kūno svoris, sutrikęs skonio jautumas.
- Svaigulys arba 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 ar naktinis prakaitavimas.

Jei bet kuris iš šių atvejų tampa sunkiu, **pasakykite savo 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 atvejų tampa sunkus, **pasakykite savo 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 Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt) esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt), taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Imatinib Sandoz**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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 Sandoz sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra imatinibo mesilatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg imatinibo (mesilato pavidalu). Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg imatinibo (mesilato pavidalu).
- Tabletės šerdies pagalbinės medžiagos: mikrokristalinė celiuliozė, kros повідonas (A tipo), hipromeliozė, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas.
- Tabletės plėvelės pagalbinės medžiagos: raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 4000, talkas, hipromeliozė.

### **Imatinib Sandoz išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Kiekviena Imatinib Sandoz 100 mg plėvele dengta tabletė yra tamsiai geltona ar rudai oranžinė, abipus išgaubta su nusklembtais kraštais, apvali, apytiksliai 9,2 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „NVR“, kitoje pusėje „SA“ ir vagelė tarp raidžių.

Kiekviena Imatinib Sandoz 400 mg plėvele dengta tabletė yra tamsiai geltona ar rudai oranžinė, abipus išgaubta su nusklembtais kraštais, panašios į ovalą formos, apytiksliai 19,2 mm ilgio ir 7,7 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „400“, kitoje – vagelė ir prie abiejų jos šonų „SL“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Imatinib Sandoz 100 mg:

Tabletės tiekiamos PVC/Al ar PVC/PE/PVDC/Al lizdinių plokštelių pakuotėse po 20, 30, 50, 60, 80, 90 arba 120 tablečių.

Imatinib Sandoz 400 mg

Tabletės tiekiamos PVC/PE/PVDC/Al lizdinių plokštelių pakuotėse po 10, 30, 50, 60, 80 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

*Registruotojas*

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovėnija

*Gamintojas*

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana  
Slovėnija

arba

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, 90429 Nürnberg  
Vokietija

arba

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
Sachsen-Anhalt, 39179 Barleben  
Vokietija

arba

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Trimlini 2D  
9220 Lendava  
Slovėnija

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas  
Šeimyniškių 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel.: +370 5 2636037  
Nemokama linija pacientams +370 800 00877  
Faksas +370 5 2636 036  
El.paštas: [info.lithuania@sandoz.com](mailto:info.lithuania@sandoz.com)

**Šis vaistas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:**

Airija	Imatinib Rowex
Austrija, Belgija, Bulgarija, Kipras, Čekija, Danija, Estija, Graikija, Ispanija, Italija, Latvija, Lietuva, Jungtinė Karalystė, Lenkija, Liuksemburgas, Nyderlandai, Norvegija, Prancūzija, Portugalija, Rumunija, Slovakija, Suomija, Švedija, Vengrija	Imatinib Sandoz
Slovėnija	Imatinib Lek



**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2019-12-27.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.