

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas



1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Koanaa 80 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur imatiniba mesilātu, kas atbilst 80 mg imatinibu (imatinibum).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0, 2 mg nātrija benzoāta (E211) un 100 mg maltīta šķīduma (E965).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6. 1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, dzeltens līdz brūngani dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Imatinibs Koanaa ir indicēts:

- pieaugušos un pediatriškos pacientus ar jaundiagnosticētu Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīvu (Ph⁺) hronisku mieloleikozi (HML) un kuriem pirmās izvēles terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzēta;
- pieaugušos un pediatriškos pacientus ar Ph⁺ HML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai akcelerācijas fāzē vai blastu krīzē;
- pieaugušos un pediatriškos pacientus ar jaundiagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph⁺ ALL), apvienojumā ar ķīmijterapiju;
- monoterapijā pieaugušos pacientus ar recidivējošu vai refraktāru Ph⁺ ALL;
- pieaugušos pacientus ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor - PDGFR*) gēnu pārkārtošanos.
- pieaugušos pacientus ar progresējošu hipereozinofīlo sindromu (*hypereosinophilic syndrome - HES*) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia - CEL*) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.

Imatiniba Koanaa ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Imatinibs Koanaa ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu nerezecējamu un/vai metastatisku ļaundabīgu stromas audzēju kuņģa – zarnu traktā (*Gastrointestinal Stromal Tumor -GIST*) ārstēšanai.
- pieaugušo pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc Kit (CD117)-pozitīva GIST rezekcijas adjuvantai ārstēšanai. Pacienti, kuriem ir zems vai ļoti zems recidīva risks, nedrīkst saņemt adjuvantu ārstēšanu.
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastatisku DFSP ārstēšanai, kuriem nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Imatiniba Koanaa efektivitāti pieaugušiem un pediatrijas pacientiem pamato kopējās hematoloģiskās un šūnu veidošanās reakcijas pakāpe, kā arī dzīvildze bez CML progresijas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildreakcijas pakāpe Ph⁺ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildreakcijas pakāpe

HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējuša GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez adjuvanta GIST recidīva. Pieredze par imatiniba lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kontrolētu pētījumu nav, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību izņemot jaundiagnosticētas hroniskas fāzes HML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas HML terapijai pieaugušiem pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem ar HML hroniskā fāzē ieteicamā imatiniba deva ir 400 mg dienā. HML hronisko fāzi definē, ja izpildās visi šādi kritēriji: blastu daudzums asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilo leukocītu daudzums perifērajās asinīs <20%, trombocītu daudzums >100 x 10⁹/l.

Pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ieteicamā imatiniba deva ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāze ir definēta kā jebkuras no šādām pazīmēm klātbūtne: blastu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs ≥15% bet <30%, blastu un promielocītu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% (nodrošina <30% blastu), bazofilo leukocītu daudzums perifērajās asinīs ≥20%, trombocītu daudzums <100 x 10⁹/l.

Imatiniba rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% vai ekstramedulārā slimība, izņemot hepatosplenomegāliju.

Terapijas ilgums: klīniskajos pētījumos imatiniba terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrotas.

Devas palielināšanu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem hroniskajā slimības fāzē vai no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem akcelerācijas vai blastu krīzes fāzē var apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozi nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju šādos gadījumos: slimības progresēšana (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku atbildes reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums. Ņemot vērā to, ka, lietojot lielākas zāļu devas, var palielināties nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc zāļu devas palielināšanas, ir rūpīgi jākontrolē.

Devas HML terapijai bērniem

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

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

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā imatiniba deva ir 600 mg dienā. Ārstējot šo slimību,

hematoloģijas speciālistiem jānodrošina terapijas uzraudzība visos ārstēšanas posmos.

Terapijas režīms: pamatojoties uz esošajiem datiem, imatinibs uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošumu, lietojot 600 mg/dienā devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem pacientiem ar jaundiagnosticētu Ph+ALL. Imatiniba terapijas ilgums var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar imatinibu devusi labākus rezultātus.

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

Devas Ph+ ALL terapijai bērniem

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

Devas MDS/MPD terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā ārstēšanu ar imatinibu turpināja līdz slimības progresēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

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

Šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja nav blakusparādību un novērtējums liecina par nepietiekamu atbildes reakciju uz terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas GIST terapijai

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastatisku GIST ir 400 mg dienā.

Datu apjoms par iedarbību, ko sniedz devas palielināšana no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem, kuriem slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīniskajos pētījumos GIST pacientiem terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai. Laikā, kad tika analizēti iegūtie rezultāti, terapijas ilguma bija 7 mēneši (no 7 dienām līdz 13 mēnešiem). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc tam, kad ir panākta atbildes reakcija, nav noskaidrota.

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas adjuvantā terapijā ir 400 mg/dienā. Ārstēšanas optimālais ilgums nav noteikts. Klīniskajos pētījumos pierādītais ārstēšanas ilgums šai indikācijai ir 36 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas DFSP terapijai

Ieteicamā imatiniba deva pieaugušiem pacientiem ar DFSP ir 800 mg dienā.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības

Ja imatiniba lietošanas laikā attīstās smagas, nehematoloģiskas nevēlamas blakusparādības, ārstēšana ir jāatliek, līdz parādību simptomi izzūd. Vēlāk, atkarībā no nevēlamo blakusparādību sākotnējā smaguma, terapiju var atsākt.

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*Upper Limit of Normal* – ULN) vai aknu transamināžu līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu,

nākamās imatiniba devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz <1,5 NAR, bet transamināžu līmenis atjaunojas līdz <2,5 NAR. Pēc tam terapiju var turpināt, samazinot imatiniba dienas devu. Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg dienā, vai no 800 mg līdz 600 mg, bet bērniem – no 340 mg/m² līdz 260 mg/m² dienā.

Hematoloģiskas rakstura nevēlamas blakusparādības

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

Devas pielāgošana neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā.

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti daudzums <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 1. 2.Terapiju uzsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
HML hroniskā fāze, MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2.Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3.Gadījumā, ja atkārtojas ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un trombocīti <50 x 10 ⁹ /l, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 300 mg.
HML hroniskā fāze pediatriem pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1.Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Terapiju atsāk ar imatinibu iepriekšējā devā (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3.Gadījumā, ja atkārtojas ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un trombocīti <50 x 10 ⁹ /l, atkārto 1. punktu un terapiju atsāk ar samazinātu imatiniba devu – 260 mg/m ² .
HML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph ⁺ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)	^a ANS <0, 5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /l	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 400 mg. 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 20 x 10 ⁹ /l. Pēc tam terapiju atsāk ar 300 mg devu.

HML akcelerācijas fāze pediatriskiem pacientiem un blastu krīze (sākotnējā deva –340 mg/m ²)	^a ANS <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <10 x 10 ⁹ /l	1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, imatiniba devu samazina līdz 260 mg/m ² . 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m ² . 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 20 x 10 ⁹ /l. Pēc tam terapiju atsāk ar 200 mg/m ² devu.
DFSP (deva – 800 mg)	ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	1. Imatiniba lietošanu pārtrauc, līdz ANS ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l un trombocīti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Terapiju atsāk ar imatiniba devu 600 mg. 3. Gadījumā, ja atkārtojas ANS <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l, atkārto 1. punktu un atsāk terapiju ar samazinātu imatiniba devu - 400 mg.
ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ^a rodas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgas terapijas		

Īpašas pacientu grupas

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

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

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

Aknu darbības traucējumu klasifikācija:

Aknu darbības traucējumi	Aknu darbības pārbaudes
Viegli	Kopējais bilirubīns: = 1,5 NAR ASAT: >NAR (var būt normāla vai <NAR, ja kopējā bilirubīna līmenis ir NAR)
Vidēji smagi	Kopējais bilirubīns: >1,5–3,0 NAR ASAT: jebkāda
Smagi	Kopējais bilirubīns: >3–10 NAR ASAT: jebkāda

NAR = normas augšējā robeža iestādē.

ASAT = aspartāta aminotransferāze.

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

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

Lietošanas veids

Imatinib Koanaa šķīdums iekšķīgai lietošanai ir paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai.

Skatīt zemāk esošo tabulu par šķīduma iekšķīgai lietošanai atvilkšanu, lai ievadītu parakstīto Imatinib 80 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai devu:

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

Pediatriem pacientiem deva jānosaka līdz tuvākajam izmēritajam daudzumam ml.

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Vienlaicīga imatiniba un zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu, vai asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātu) lietošana var nozīmīgi samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tādēļ ir jāizvairās no vienlaicīgas imatiniba un spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipotireoze

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

hormone) līmenis.

Hepatotoksicitāte

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

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

Šķidrums aizture

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

Pacienti ar sirds slimību

Pacienti ar sirds slimību, sirds mazspējas riska faktoriem vai nieru mazspēju anamnēzē ir rūpīgi jānovēro, un ikviens pacients ar sirds vai nieru mazspēju saistītiem simptomiem ir jāizmeklē un jāārstē.

Pacienti ar hipereozinofilijas sindromu (HES) ar slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā atsevišķi kardiogēnā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi bija saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, lietojot sistēmiskos steroīdus, asinsriti nodrošinot pasākumus un uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/CEL pacientiem nepieciešams rūpīgi izvērtēt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecību.

Mielodisplāziskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīti ar augstu eozinofilo leikocītu līmeni, pirms imatiniba lietošanas jāapsver konsultācija pie kardioloģijas speciālista, ehokardiogrammas veikšana un troponīna noteikšana serumā. Ja kādā no šiem izmeklējumiem ir novirzes, ārstēšanas sākumā jāapsver kardioloģijas speciālista uzraudzība un profilaktiska sistēmisko steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaicīgi ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ir aprakstīta gan kuņģa zarnu trakta, gan intratumorālā asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievērojot pieejamos datus, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi) nav konstatēti. Tādēļ GIST slimnieki, ievērojot jebkādas etioloģijas asiņošanas iespēju, paaugstināta riska grupā neietilpst. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un asiņošanas tendence ir attiecināmas uz GIST klīniskās gaitas īpašībām, visiem šāda veida pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

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

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) attīstību pirms ārstēšanas ar imatinibu

uzsākšanas ieteicams koriģēt klīniski nozīmīgu dehidratāciju un ārstēt augstu urīnskābes līmeni asinīs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

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

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

Fototoksicitāte

Ar imatiniba terapiju saistītās fototoksicitātes riska dēļ ir jāizvairās no tiesas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina. Pacienti ir jāinformē par piesardzības pasākumiem, piemēram, aizsargājoša apģērba un sauļošanās krēma ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*) lietošana.

Trombotiska mikroangiopātija

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitoru (TKIs) lietošana ir saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), tajā skaitā individuāliem gadījumiem par imatinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto imatinibu, rodas laboratoriskas vai klīniskas atrades, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ir jāpārtrauc un rūpīgi jāizvērtē TMA, tajā skaitā nosakot ADAMTS13 aktivitāti un anti-ADAMTS13 antivielas. Ja anti-ADAMTS-13 antivielu līmenis ir paaugstināts kombinācijā ar zemu ADAMTS 13 aktivitāti, ārstēšanu ar imatinibu nedrīkst atsākt.

Laboratoriskie izmeklējumi

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

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

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, paaugstināta alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltuma, kas saista imatinibu) dēļ. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto minimālā sākuma deva. Pacientiem ar smāgiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanā jāievēro piesardzība. Nepanesamības gadījumā devu var samazināt (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

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

Pediātriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma imatinibu. Novērošanas pētījumā pediātriskā populācijā ar HML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par statistiski nozīmīgu auguma standartnovirzes vērtības mediānas samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divās mazās apakšgrupās neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicama rūpīga pediātrisko pacientu augšanas kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

- Šīs zāles satur maltītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību..
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".
- Šīs zāles satur 0,2 mg nātrija benzoāta (E211) katrā ml.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

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

Aktīvās vielas, kas var pazemināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai *Hypericum perforatum*, zināmi kā asinszāles preparāti) var ievērojami samazināt imatiniba iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, pēc kā sekoja viena 400 mg imatiniba deva, C_{max} un AUC_(0-∞) samazinājās attiecīgi par vismaz 54% un 74%, salīdzinot ar rādītājiem, kas novēroti, nelietojot rifampicīnu. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri imatiniba terapijas laikā saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt imatinibs

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka imatinibs inhibē CYP3A4. Tādēļ, vienlaicīgi nozīmējot imatinibu un CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoziātu, takrolīmu, sirolīmu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanīlu, alfentanīlu, terfenadīnu, bortezomību, docetakselu un hinidīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Imatinibs var paaugstināt citu CYP3A4 metabolizēto aktīvo vielu (piemēram, triazol-benzodiazepīnu, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatoru, dažu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, t.i., statīnu u.c.) koncentrāciju plazmā.

Ņemot vērā zināmo paaugstināto asiņošanas risku saistībā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija), pacientiem, kuriem nepieciešami antikoagulanti, kumarīna atvasinājumu, piemēram, varfarīna, vietā jāsaņem mazmolekulārais vai standarta heparīns.

In vitro imatinibs koncentrācijas, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izoenzīma CYP2D6 aktivitāti. Lietojot 400 mg imatiniba divas reizes dienā, novēroja CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākumu, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Devas pielāgošana nav nepieciešama, lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, tomēr piesardzība jāievēro, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, metoprololu. Nozīmējot imatinibu pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver klīniskas uzraudzības iespēja.

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

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

Pacientiem, kuriem veikta tiroīdektomija, un kuri saņem levotiroksīna aizstājterapiju imatiniba

terapijas laikā, var samazināties levotiroksīna iedarbība plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar imatinibu.

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos cilvēka mātes pienā ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties cilvēka mātes pienā. Pētījumā vienai pacientei noteikts, ka attiecība starp imatiniba un tā metabolīta koncentrāciju mātes pienā un asinīs ir attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka mātes pienā pārsvarā izdalās imatiniba metabolīts. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu iedarbība būs neliela (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietes, kuras lieto imatinibu, nedrīkst ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar imatinibu.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz žurku tēviņu un sieviešu fertilitāti, kaut arī tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi pacientiem, kuri saņēma imatinibu, nav veikti, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametogēzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ar imatinibu, ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti ir jābrīdina, ka imatiniba terapijas laikā tiem ir iespējamas nevēlamas blakusparādības, piemēram, reibonis, neskaidra redze vai miegainība. Tādēļ, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pacientiem ar ļaundabīgām slimībām ir iespējami dažādi neskaidras izcelsmes stāvokļi, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības, ko, sakarā blakusslimību simptomu dažādību, slimības progresiju un dažādu zāļu vienlaicīgu lietošanu, ir grūti novērtēt

HML klīniskajos pētījumos 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlinajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgas interferona terapijas pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu ārstēšanas izraisīto nevēlamo blakusparādību dēļ. GIST pētījumā 4% pacientu pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu imatiniba izraisīto nevēlamo blakusparādību dēļ.

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, ir līdzīgas. Salīdzinot ar GIST pacientiem, HML pacientiem biežāk novēroja kaulu smadzeņu darbības nomākumu, kas, iespējams, ir saistīts ar pamatslimību. Klīniskā pētījumā pacientiem ar nerezecējamu un/vai metastatisku GIST 7 (5%) pacientiem novēroja 3. vai 4. smaguma pakāpes (pēc CTC terminoloģijas) asiņošanu kuņģa – zarnu traktā (3 pacientiem), 3 pacientiem – audzēja asiņošanu un 1 pacientam – vienlaicīgi abas blakusparādības. Kuņģa-zarnu trakta audzēju vietās var rasties kuņģa-zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa – zarnu trakta asiņošana var būt smaga un dažkārt letāla. Visbiežāk (10% gadījumu) ziņotās šo zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības abu indikāciju gadījumā bija viegli izteikta slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, nogurums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visos pētījumos bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – periorbitālu un apakšējo ekstremitāšu apakšējā daļā. Tomēr šīs tūskas reti ir bija smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos līdzekļus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot imatiniba devu.

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

Dažādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsvīdumu pleirā, ascītu, plaušu tūsku un strauju ķermeņa masas palielināšanos ar virspusēju tūsku vai bez tās, var apzīmēt ar kopīgu apzīmējumu “šķidrums aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku pārtraucot imatiniba lietošanu un izmantojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr dažas no šīm blakusparādībām var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem ar blastu krīzi un komplikētu klīnisku anamnēzi – izsvīdumu pleirā, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju – ir iestājusies nāve. Pediatrikajos klīniskajos pētījumos īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz zāļu lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Tabulā Nr. 1 ir minētas blakusparādības un to biežums.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringīts, pneimonija¹, sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse</i>
<i>Reti</i>	<i>Sēnīšu infekcija</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>B hepatīta reaktivācija*</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	<i>Audzēja sabrukšanas sindroms</i>
<i>Nav zināmi</i>	<i>Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	<i>Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija</i>
<i>Bieži</i>	<i>Pancitopēnija, febrila neitropēnija</i>

<i>Retāk</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofilija, limfadenopātija
<i>Reti</i>	Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Anoreksija
<i>Retāk</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalcēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti</i>	Hiperkaliēmija, hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	Bezmiegs
<i>Retāk</i>	Depresija, pavājināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija
<i>Retāk</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiroopātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, tīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulas tūska
<i>Reti</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti</i>	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	Pretvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ^{11*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, zarnu iekaisīga slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	

<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopēcija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulozi izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta nosliece uz zilumu veidošanos, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, ekfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)
<i>Nav zināmi</i>	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, liheņoīdā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS</i>)*, pseidoporfirija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, tai skaitā mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdmiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Avaskulāra nekroze/gūžas nekroze*, augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidruma aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūtīs, savārgums
Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

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

- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu HML un pacientiem ar GIST.
- 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tajā skaitā sastrēguma sirds mazspēju biežāk novēroja pacientiem ar transformētu HML nekā pacientiem ar hronisku HML.

- 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu HML (HML-AP un HML-BC).
- 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu HML (HML-AP un HML-BC) nekā pacientiem ar hronisku HML.
- 6+7 Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana visbiežāk novērota pacientiem ar GIST.
- 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
- 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
- 10 Muskuļu un kaulu sāpes un ar tām saistīti traucējumi biežāk novēroti pacientiem ar HML nekā pacientiem ar GIST.
- 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijas

Hematoloģija

HML gadījumā visos pētījumos ir konstatēta citopēnija, jo īpaši neitropēnija un trombocitopēnija, kas biežāk novērota, lietojot lielas zāļu devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījuma laikā). Tomēr citopēnijas biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANS $< 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimības akcelerācijas fāzē novēro 4 un 6 reizes biežāk (59–64% un 44–63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju) nekā pacientiem ar jaundiagnosticētu HML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% – trombocitopēniju). Pacientiem ar jaundiagnosticētu HML hroniskā fāzē 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANS $< 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocīti $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un $< 1\%$ pacientu. Neitropēnijas un trombocitopēnijas epizožu ilguma mediāna parasti bija attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un no 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti ir vai novērst, vai nu samazinot zāļu devu, vai pārtraucot imatiniba lietošanu, bet retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi. Pediatrijas pacientiem ar HML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. smaguma pakāpes citopēnija, tajā skaitā neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaudās dažu mēnešu laikā tūlīt pēc terapijas uzsākšanas.

Pētījumā pacientiem ar nerezecējamu un/vai metastatisku GIST 3. un 4. smaguma pakāpes anēmija ir aprakstīta attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. Vismaz dažiem pacientiem šī anēmija var būt saistīta ar asiņošanu kuņģa – zarnu traktā vai audzēja asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes neitropēnija ir novērota attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēnija – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija nevienam pacientam neattīstījās. Leikocītu (*White Blood Cells* - WBC) un neitrofilo leikocītu skaits samazināšanos galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo rādītāju vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmiskie rādītāji

HML pacientiem novēroja izteiktu transamināžu ($< 5\%$) vai bilirubīna ($< 1\%$) līmeņa paaugstināšanos, un to parasti novērsa, samazinot devu vai pārtraucot zāļu lietošanu (šo epizožu ilguma mediāna bija aptuveni viena nedēļa). Aknu darbības laboratorisko rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtrauca mazāk nekā 1% HML pacientu. GIST pacientiem (B2222 pētījums) 6,8% gadījumu novēroja 3. vai 4. pakāpes ALAT (alanīna aminotransferāzes) līmeņa palielināšanos un 4,8% gadījumu – 3. vai 4. smaguma pakāpes ASAT (aspartāta aminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās bija mazāka par 3%.

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

B hepatīta reaktivācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

Pieaugušo populācija

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

No 1800 līdz 3200 mg (līdz pat 3200 mg dienā 6 dienu periodā): nespēks, mialģija, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sāpes kuņģa-zarnu traktā.

6400 mg (viena deva): literatūrā aprakstīts viens gadījums par pacientu, kuram radās slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, sejas pietūkums, samazinājās neitrofilo leikocītu skaits, paaugstinājās transamināžu līmenis.

No 8 līdz 10 g (viena deva): saņemti ziņojumi par vemšanu un sāpēm kuņģa-zarnu traktā.

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leikocītu skaits asinīs un radās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jānodrošina atbilstoša uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs proteīnu-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (*stem cell factor* – SCF) receptoru, ko kodē c-Kit protoonkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocītu augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt procesus šūnā, ko mediē šo receptoru kināžu aktivācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielu-tirozīn kināzes inhibitors, kas *in vitro*, šūnās un *in vivo* spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīn kināzi. Viela selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaigās leikēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem HML, kā arī akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) pacientiem.

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

Imatinibs ir arī trombocītu augšanas faktora (*Platelet-derived Growth Factor* – PDGF), PDGF-R, cilmes šūnu faktora (SCF) un c-Kit tirozīnkināzes receptoru inhibitors un inhibē PDF un SCF mediētos šūnu procesus. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju šūnu, kurās ekspresēta aktivējoša *kit* mutācija, proliferāciju un inducē apoptozi. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta būtiska PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija kā saplūšanas ar dažādām partnerolbaltumvielām rezultātā vai būtiska PDGF producēšana. Imatinibs inhibē signālu pārvadi un šūnu proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Imatiniba efektivitāti pamato kopējās hematoloģiskās un citogēnētiskās atbildes reakcijas rādītāji un dzīvildze bez slimības progresēšanas. Nav kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierādītu klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabošanos vai dzīvildzes palielināšanos, izņemot jaundiagnosticētas HML hroniskā fāzē.

Trīs plaši, atklāti, daudzcentru starptautiski, randomizēti II fāzes pētījumi tika veikti pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph⁺) HML progresēšanas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī ar cita veida Ph⁺ leikozēm vai HML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN). Viens, plašs, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts III fāzes pētījums pacientiem ar jaundiagnosticētu Ph⁺ HML. Turklāt divos I fāzes un viena II fāzes pētījumā ir ārstēti bērni.

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

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

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, pa 553 katram ārstēšanas veidam. Sākotnējie slimnieku stāvokli raksturojošie parametri, salīdzinot abas terapijas grupas, bija labi balansēti. Vidējais vecums bija 51 gads (18–70 gadu intervālā), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. No pacientu skaita 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas vidējais pirmās rindas terapijas ilgums bija 82 un 8 mēneši attiecīgi Glivec un IFN grupās. Vidējais otrās rindas terapijas ar Glivec ilgums bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma par pirmās rindas zālēm Glivec, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Primārais preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkts ir dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija ir definēta kā viena no sekojošām parādībām: progresija līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nesasniedz CHR, WBC daudzuma pieaugums, neraugoties uz piemērotiem terapeitiskiem pasākumiem. Ievērojama citogēnētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālas atlieku slimības novērtēšana), laika posms līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkti. Dati par reakciju ir norādīti tabulā Nr. 2.

2. tabula. Atbildes reakcija jaundiagnosticētas HML pētījumā (84 mēnešu dati)

(Labākā atbildes reakcija)	Imatinibs n=553	IFN + Ara-C n=553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR rādītājs n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% TI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Citogēnētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga atbildes reakcija n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% TI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Pilnīga CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļēja CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%

Nozīmīga atbildes reakcija pēc 24 mēnešiem (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nozīmīga atbildes reakcija pēc 84 mēnešiem (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* p<0,001, Fišera tests
** molekulārās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem

Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥4 nedēļām):
Leikocītu skaits <10 x 10⁹/l, trombocītu skaits <450 x 10⁹/l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilie leikocīti <20%, nav iesaistītas ekstramedulāras lokalizācijas.

Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph+ metafāzes), daļēja (1% - 35%), neliela (36% - 65%) vai minimāla (66% - 95%). Nozīmīga atbildes reakcija (0% - 35%) apvieno daļējas un pilnīgas atbildes reakcijas.

Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: perifērajās asinīs Bcr-Abl transkriptu daudzums samazinājies ≥3 logaritmiem (nosakot ar reāllaika kvantitatīvo reversās transkriptāzes PCR testu), salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli.

Pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas, nozīmīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildes reakcijas rādītāji pēc pirmās izvēles terapijas tika aprēķināti, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildes reakcijas tika cenzēti pēdējās izmeklēšanas dienā. Izmantojot šo pieeju, aprēķinātais kopējais atbildes reakcijas rādītājs pēc pirmās izvēles terapijas ar imatinibu uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem līdz 84 ārstēšanas mēnešiem šādi: CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

7 gadu ilgā novērošanas periodā imatiniba grupā bija 93 (16,8%) progresēšanas gadījumi: 37 (6,7%) bija progresēšana līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, 31 (5,6%) McyR zudums, 15 (2,7%) CHR zudums vai leikocītu skaita palielināšanās un 10 (1,8%) bija ar HML nesaistīta nāve. Turpretī IFN+Ara-C grupā bija 165 (29,8%) progresēšanas gadījumi, no kuriem 130 radās pirmās izvēles terapijas laikā ar IFN+Ara-C.

Aprēķinātais pacientu bez slimības progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks imatiniba grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5%, salīdzinot ar 85,1% pacientu, p<0,001). Ikgadējais progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei rādītājs samazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātais dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs pēc 84 mēnešiem bija 81,2% imatinibs grupā un 60,6% kontroles grupā (p<0,001). Ikgadējais jebkādas progresēšanas rādītājs imatiniba grupā arī samazinājās laika gaitā.

Imatiniba un IFN+Ara-C grupās kopumā bija attiecīgi 71 (12,8%) un 85 (15,4%) pacientu nāves. Pēc 84 mēnešiem aprēķinātā kopējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90), salīdzinot ar 83,3% (80, 87) randomizētās imatiniba un IFN+Ara-C grupās (p=0,073, log-rank tests). Šo laiku līdz gadījumam mērķa kritēriju spēcīgi ietekmēja lielais terapijas maiņas rādītājs no IFN+Ara-C uz imatinibu. Imatiniba terapijas ietekme uz dzīvildzi jaundiagnostētās HML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņoto imatiniba datu analizē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C (n=325) identiskā terapijas shēmā. Šajā retrospektīvajā analizē tika pierādīts imatiniba pārākums pār IFN+Ara-C attiecībā uz kopējo dzīvildzi (p<0,001); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) imatiniba pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Pacientiem imatiniba grupā citoģenētiskās un molekulārās atbildes reakcijas pakāpei bija skaidri redzama ietekme uz ilgstošiem iznākumiem. Tika aprēķināts, ka 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšanas fāzei/blastu krīzei pēc 84 mēnešiem, bet tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem nebija progresēšanas līdz smagākai HML pēc 84 mēnešiem (p<0,001 kopumā, p=0,25 starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkriptu samazināšanos vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā varbūtība, ka nebūs progresēšanas līdz akcelerācijas fāzei/blastu krīzei, bija 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rādītāji tika iegūti izvēloties par atskaites punktu 18-mēnešu periodu.

Šajā pētījumā bija atļauta devas palielināšana no 400 mg dienā līdz 600 mg dienā, pēc tam no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā. Pēc 42 mēnešus ilgas novērošanas 11 pacientiem bija apstiprināts citoģenētiskās atbildes reakcijas zudums (4 nedēļu laikā). No šiem 11 pacientiem, 4 pacientiem devu palielināja līdz 800 mg dienā, 2 no tiem atguva citoģenētisko atbildes reakciju (1 daļēji un 1 pilnībā, pēdējam tika sasniegta arī molekulārā atbildes reakcija), bet 7 pacientiem, kuriem nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu blakusparādību procentuālais īpatsvars bija lielāks 40 pacientiem, kuriem devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas (n=551). Biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Par citām nevēlamajām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu: 532 pieaugušos pacientus ārstēja ar sākotnējo devu – 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacienti vidēji 14 mēnešus saņēma IFN terapiju ar $\geq 25 \times 10^6$ SV devām nedēļā. Visiem pacientiem slimība bija vēlīnā hroniskā fāzē, laika mediāna kopš diagnozes – 32 mēneši. Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas pakāpe (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, no 0% līdz 35% Ph+ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu sasniedza nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju, kas 53% pacientu bija pilnīga (apstiprināta 43% pacientu), skatīt 3. tabulu Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Akcelerācijas fāze: pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie pacienti slimības akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Vēlāk protokols tika mainīts, lai ļautu izmantot lielākas devas, un atlikušajiem 158 pacientiem ārstēšanu uzsāka ar 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, leikozes simptomu trūkums (piemēram, blastu klīrens no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu raksturlielumu atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanās hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģisku atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (skatīt tabulu Nr. 3.). Ir būtiski, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% pacientu (apstiprināts 16% pacientu). Pacienti, kas saņēma 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā vidējā dzīvildze bez slimības progresijas pazīmēm un kopējā dzīvildze bija attiecīgi 22,9 un 42,5 mēneši.

Mieloīdo blastu krīze: pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdo blastu krīzi. 95 pacienti (37%) iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju (“iepriekš ārstētie” pacienti) slimības akcelerācijas fāzes vai blastu krīzes ārstēšanai, turpretim 165 pacienti (63%) to nesaņēma (“iepriekš neārstētie” pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas zāļu devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas rādītājs, ko aprakstīja vai nu kā pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkumu vai slimības atgriešanos hroniskajā fāzē, izmantojot tos pašus kritērijus, kā akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu). Atbildes reakcijas rādītājs arī bija augstāks pacientiem, kurus ārstēja ar 600 mg devu (33%), salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar 400 mg devu (16%, $p=0,0220$). Pašlaik noteiktā vidējā dzīvildzes mediāna iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem bija attiecīgi 7,7 un 4,7 mēneši.

Limfoīdo blastu krīze: I fāzes pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots (n=10). Hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 70%. Tās ilgums – 2 līdz 3 mēneši.

3. tabula. Atbildes reakcija pieaugušajiem HML pētījumā

	Pētījums 0110 37 mēnešu dati Hroniskā fāze, Neveiksmīga terapija ar IFN (n=532)	Pētījums 0109 40,5 mēnešu dati Akcelerācijas fāze (n=235)	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloido blastu krīze (n=260)
% pacientu (TI95%)			
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (CHR)	95%	42%	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia</i> - NEL)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē	Nav piemērojams	17%	18% (<i>Return to chronic phase</i> - RTC)
Nozīmīga citoģenētiska atbildes Reakcija ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Pilnīga	53%	20%	7%
(Apstiprināta) [95% TI]	(43%) [38,6–47,2]	(16%) [11,3–21,0]	(2%) [0,6–4,4]
Daļēja	12%	7%	8%
<p>¹Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc ≥4 nedēļām): CHR: pētījums 0110 [leikocīti <10 x 10⁹/l, trombocīti <450 x 10⁹/l, mielocīti + metamielocīti asinīs <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofīlie leikocīti <20% un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 un 0109 [ANS ≥1,5 x 10⁹/l, trombocīti ≥100 x 10⁹/l, asinīs nav blastu, blasti kaulu smadzenēs <5% un nav ekstramedulāru patoloģijas] NEL: tādi paši kritēriji kā CHR, bet ANS ≥1 x 10⁹/l un trombocīti ≥20 x 10⁹/l (tikai pētījumos 0102 un 0109) RTC: <15% blastu kaulu smadzenēs un perifērajās asinīs, <30% blastu + promielocītu kaulu smadzenēs un perifērajās asinīs, <20% bazofīlo leikocītu perifērajās asinīs, nav ekstramedulāras patoloģijas (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos 0102 un 0109)</p> <p>²Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph+ metafāzes), daļēja (1–35%).</p> <p>³Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot nākamo kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.</p>			

Pediatriiskie pacienti: kopumā 26 pediatriiskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar HML hroniskā fāzē (n = 11) vai blastu krīzi, vai akūtu Ph+ leikozi (n = 15) tika iekļauti I fāzes devas paaugstināšanas pētījumā. Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija ar vairākām zālēm. Pacienti saņēma 260 mg/m² (n = 5), 340 (n = 9), 440 mg/m² (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielas imatiniba devas dienā. No 9 pacientiem HML hroniskā fāzē, par kuriem pieejami citoģenētiskie dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju ar MCyR rādītāju – 77%.

Kopumā atklāta tipa, daudzcentru, monogrupas II fāzes pētījumā tika iesaistīti 51 pediatrijas pacienti ar jaunatklātu un neārstētu CML hroniskā fāzē. Pacienti bez pārtraukuma saņēma Glivec 340 mg/m² /dienā devu, jo netika novērota toksicitātes parādības, kam būtu nepieciešama devas samazināšana. 8 nedēļu laikā pēc Glivec terapijas uzsākšanas pediatrijas pacientiem ar CML novēroja strauju atbildes reakciju veidošanos, sasniedzot 78% no pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas (CHR). Augstais CHR līmenis saistīts ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakcijas (CCyR) veidošanos 65% apmērā, kas ir salīdzināms ar rezultātiem pieaugušiem pacientiem. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju novēroja vēl 16% pacientu, kur MCyR pakāpe bija 81%. Vairākums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu

citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR), atbildes reakciju sasniedza vidēji 3 līdz 22 10 mēnešu laikā, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķinātajiem 5,6 mēnešiem.

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

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Jaundiagnosticēta Ph+ ALL: kontrolētā pētījumā (ADE10), salīdzinot imatinibu ar ķīmijterapijas indukciju, 55 jaundiagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to monoterapijā, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; $p=0,0001$). Lietojot glābējterapiju ar imatinibu pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas vai bija vāja atbildes reakcija uz ķīmijterapiju, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazināšanos ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā ($p=0,02$) pēc 2 terapijas nedēļām. Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt 4. tabulu), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma dizainu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības simptomiem vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan attiecībā uz remisijas ilgumu ($p=0,01$), gan dzīvildzi bez slimības simptomiem ($p=0,02$).

211 nesen diagnosticētu Ph+ ALL pacientu grupā novērotie rezultāti četros nekontrolētos klīniskos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) saskan ar rezultātiem, kas aprakstīti iepriekš. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt tabulu Nr. 4.) izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 90% (19 no 21 novērtējamā pacienta). Pilnīga molekulāra atbildes reakcija bija 48% (49 no 102 novērtējamiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un divu iepriekšējo pētījumu (AJP01 un AUS01) rezultātus (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$).

4. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas

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

Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h) 1.–4. dienā; mitoksantrons 10 mg/m ² i.v. 3.–5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā; metilprednizolons 40 mg intratekāli 1. dienā.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; CP 200 mg/m ² i.v. 3.–5. dienā; MTX 15 mg intratekāli 1. dienā.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; VCR 2 mg i.v. 6., 13. un 20. dienā; daunorubicīns 45 mg/m ² i.v. 6.–7., 13.–14. dienā.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. un 46. dienā; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28.–31., 35.–38., 42.–45. dienā; 6-MP 60 mg/m ² iekšķīgi 26.–46. dienā;
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā; vindesīns 3 mg/m ² i.v. 1. dienā; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā; etoposīds 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4.–5. dienā; Ara-C 2 x 2 g/m ² (3 h, q 12 h) 5. dienā.
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. dienā; daunorubicīns 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1.–3. dienā; vinkristīns 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. un 21. dienā; prednizolons 60 mg/m ² /dienā iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā un Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2.–3. dienā, 4 cikli.
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. dienā; prednizolons 60 mg/m ² iekšķīgi 1.–5. dienā.
Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD shēma: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1.–3. dienā; vinkristīns 2 mg i.v. 4. un 11. dienā; doksorubicīns 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. dienā; DEX 40 mg/dienā 1.–4. un 11.–14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. dienā, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2.–3. dienā (kopumā 8 kursi).
Uzturošā terapija	VCR 2 mg i.v. katru mēnesi, 13 mēnešus; prednizolons 200 mg iekšķīgi 5 dienas mēnesī, 13 mēnešus.
Visas ārstēšanas shēmas ietver steroīdu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediatriiskie pacienti: I2301 pētījumā kopumā 93 bērni, pusaudži un jauni pieaugušie pacienti (no 1 līdz 22 gadu vecumam) ar Ph+ ALL tika iesaistīti atklātā, daudzcentru, secīgu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā un tika ārstēti ar imatinibu (340 mg/m²/dienā) kombinācijā ar intensīvu ķīmijterapiju pēc indukcijas terapijas. Imatinibs tika periodiski lietots 1.-5. kohortās, no kohortas uz kohortu pagarinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanu; 1. kohortā saņēma zemākās intensitātes terapiju, bet 5. kohortā – augstākās intensitātes terapiju ar imatinibu (garākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot imatiniba dienas devu). Ilgstoša imatiniba iedarbība terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar kontroles grupu (n=120), kuri saņēma standarta ķīmijterapiju bez imatiniba, uzlaboja 4 gadu dzīvildzi bez slimības simptomiem (*event-free survival* - EFS) (attiecīgi 69,6%, salīdzinot ar 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacientiem saņēma asinsrades cilmes šūnu transplantāciju.

5. tabula. Kombinācijā ar imatinibu lietotās ķīmijterapijas shēmas I2301 pētījumā

<p>Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)</p>	<p>VP-16 (100 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 1.–5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m²/dienā, lietojot i.v.): 1.–5. dienā MESNA (360 mg/m²/deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot i.v.): 1.–5. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.–15. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 8., 15. dienā</p>
<p>Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)</p>	<p>Metotreksāts (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m², lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. dienā ARA-C (3 g/m²/deva q 12 h x 4, lietojot i.v.): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 4.–13. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja</p>
<p>Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/dienā, i.v.): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m²/dienā bolus, i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m²/dienu q12h x 4 devas, i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2500 SV/m², lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.–14. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. un 15. dienā</p>
<p>Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)</p>	<p>Metotreksāts (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m², lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā CPM (300 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā MESNA (150 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.–36. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja</p>
<p>Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m²/dienā bolus, i.v.): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m²/deva q12h x 4 devas, lietojot i.v.): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2500 SV/m², lietojot i.m.): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.–14. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 1.–7. dienā un 15.–21. dienā</p>

<p>Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)</p>	<p>Metotreksāts (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m², lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā CPM (300 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā MESNA (150 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 22.–26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.–36. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m², q12h, lietojot i.v.): 43., 44. dienā L-ASP (6000 SV/m², lietojot i.m.): 44. dienā</p>
<p>Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) 1.–4. cikls</p>	<p>MTX (5 g/m² 24 stundu laikā, lietojot i.v.): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m² 36. stundā, lietojot i.v.; 15 mg/m², lietojot i.v. vai p.o. q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot intratekāli: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m², lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, p.o.): 8.–28. dienā Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m², lietojot i.v.): 29., 33. dienā CPM (300 mg/m², lietojot i.v.): 29.–33. dienā MESNA i.v. 29.–33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot s.c.): 27.–36. dienā vai līdz ANS >1500 pēc zemākā rādītāja</p>
<p>Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) 5. cikls</p>	<p>Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 11.–56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu, 6.–10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā</p>
<p>Uzturošā terapija (8 nedēļu cikli) 6.–12. cikls</p>	<p>VCR (1,5 mg/m²/dienā, lietojot i.v.): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 1.–5.; 29.–33. dienā 6-MP (75 mg/m²/dienā, lietojot p.o.): 1.–56. dienā Metotreksāts (20 mg/m²/nedēļā, lietojot p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā</p>

G-CSF = granulocītu kolonijas stimulējošais faktors, VP-16 = etoposīds, MTX = metotreksāts, i.v. = intravenozi, s.c. = subkutāni, p.o. = perorāli, i.m. = intramuskulāri, ARA-C = citozīna arabinozīds, CPM = ciklofosfamīds, VCR = vinkristīns, DEX = deksametazons, DAUN = daunorubicīns, 6-MP = 6-merkaptopurīns, *E. Coli* L-ASP = L-asparagināze, PEG-ASP = PEG asparagināze, MESNA = 2-merkaptopetānsulfonāta nātrija sāls, iii = vai kamēr MTX līmenis ir <0,1 μM, q6h = ik pēc 6 stundām, Gy = greijs.

Pētījums AIT07 bija daudzcentru, atklāts, randomizēts II/III fāzes pētījums, kurā iekļāva 128 pacientus (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), un kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Šī pētījuma drošuma dati atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējoša/refraktāra Ph+ ALL: lietojot imatinibu monoterapijā pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģiskās atbildes reakcijas rādītājs bija 30% (9% pilnīga), nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas rādītājs – 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejamības programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem). Laika līdz slimības progresēšanai mediāna kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnesim, un kopējās dzīvildzes mediāna 401 novērtējamam pacientam svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē, iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma, iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze Imatinibs lietošanai šajā indikācijā ir ļoti ierobežota un ir balstīta uz noteikto hematoloģisko un citoģenētisko atbildes reakciju rādītājiem. Nav klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu vai dzīvildzes pagarināšanos. Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, lai novērtētu imatinibu dažādās pacientu grupās ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar 400 mg imatiniba dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisku atbildes reakciju (PHR). Oriģinālās datu analīzes laikā trim no četriem pacientiem, kuriem konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, novēroja hematoloģisku atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar imatinibu, izveidoja novērojumu datu reģistru (pētījums L2401), lai apkopotu ilgtermiņa drošuma un efektivitātes datus. Šajā reģistrā iekļauto 23 pacientu saņemtās imatiniba dienas devas mediāna bija 264 mg (diapazons: no 100 līdz 400 mg) un lietošanas ilguma mediāna bija (diapazons: no 0,1 līdz 12,7 gadi). Šī reģistra novērojošā rakstura dēļ hematoloģiskie, citoģenētiskie un molekulārie izvērtējuma dati no 23 iekļautajiem pacientiem bija pieejami attiecīgi 22, 9 un 17 pacientiem. Konservatīvi pieņemot, ka pacienti, kuriem trūka datu, bija bez atbildes reakcijas, CHR novēroja attiecīgi 20/23 (87%) pacientiem, CcyR – 9/23 (39,1%) pacientiem un MR 11/23 (47,8%) pacientiem. Aprēķinot atbildes reakcijas rādītāju pacientiem ar vismaz vienu derīgu izvērtējumu, CHR, CCyR un MR atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

Turklāt vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publikācijās. 21 pacientu ārstēja ar 400 mg imatiniba dienā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 pacients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD pacientiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma imatinibu vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem novērošanas periods tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko patoloģiju izzušanu un saplūšanas transkripta samazināšanos vai izzušanu, nosakot ar RT-PCR. Hematoloģiskās atbildes reakcijas un citoģenētiskās atbildes reakcija saglabāšanās mediāna bija attiecīgi 49 mēneši (19-60 intervālā) un 47 mēneši (16-59 intervālā). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes noteikšanas ir 65 mēneši (25-234 intervālā). Imatiniba lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabošanu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. 4 publikācijās ziņots par

pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un lietotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) tika veikts, lai novērtētu imatinibu dažādās pacientu grupās ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100-1000 mg imatiniba dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma 75-800 mg imatiniba dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem, izslēdzot no analīzes ziņojuma saņemšanas brīdī). Kā minēts jaunākajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar novērošanas ilguma mediānu 28 mēneši (13-67 mēnešu diapazonā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu ziņojumos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu darbības traucējumu uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu sistēmas, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un kuņģa-zarnu trakta orgānu sistēmās.

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

Nerezecējama un/vai metastātiska GIST klīniskie pētījumi

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (GIST) ir veikts viens II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts starptautisks pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti 147 pacienti un randomizēti, lai līdz pat 36 mēnešus saņemtu iekšķīgi 400 vai 600 mg vienu reizi dienā. Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem un patoloģija tika diagnosticēta kā Kit pozitīvs nerezecējams un/vai metastātisks GIST. Imūnhistoķīmiskās analīzes tika veiktas pēc parastās metodes, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna – biotīna – peroksidāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primārie efektivitātes pierādījumi pamatojas uz objektīvās atbildes reakcijas rādītājiem. Audzējam bija jābūt izmērāmam vismaz vienā lokalizācijā.. Atbildes reakcijas raksturojums, pamatojoties uz Dienvidrietumu Onkoloģijas (pētniecības) Grupas (*Southwestern Oncology Group - SWOG*) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti 6. tabulā. **6. tabula. Labākā audzēja atbildes reakcija pētījumā Nr. STIB2222 (GIST)**

Labākā atbildes reakcija	Visas devas (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Pilnīga atbildes reakcija	1(0,7)
Daļēja atbildes reakcija	98 (66,7)
Stabila slimība	23 (15,6)
Progresējoša slimība	18 (12,2)
Nav novērtējama	5 (3,4)
Nav zināma	2 (1,4)

Abās devu grupās atbildes reakcijas rādītāji neatšķīrās. Nozīmīgs skaits pacientu, kuriem bija stabila slimība starpposma analīzes laikā, ārstējoties ilgāk sasniedza daļēju atbildes reakciju (novērošanas ilguma mediānas 31 mēnesis).

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 13 nedēļas (95% TI 12–23). Laika mediāna līdz terapijas neveiksmei pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109).

Kopējās dzīvildzes mediāna netika sasniegta. Kaplana-Meijera aprēķinātā dzīvildze pēc 36 mēnešus ilgas novērošanas ir 68%.

Divos klīniskajos pētījumos (B2222 pētījumā un S0033 starpposma pētījumā) imatiniba dienas deva tika palielināta līdz 800 mg pacientiem, kuriem slimība progresēja, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas. Dienas deva līdz 800 mg tika palielināta kopumā 103 pacientiem; 6 pacienti sasniedza daļēju atbildes reakciju un 21 – slimības stabilizāciju pēc devas palielināšanas ar kopējo klīnisko ieguvumu 26%.

Pieejamie drošuma dati liecina, ka devas palielināšana līdz 800 mg dienā pacientiem, kuriem slimība progresē, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas, neietekmē imatiniba drošuma profilu.

Adjuvanta GIST klīniskie pētījumi

Imatiniba adjuvanta lietošana pētīta daudzcentru, dubultmaskētā, ilgstošā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (Z9001), kurā piedalījās 773 pacienti. Šo pacientu vecums svārstījās no 18 līdz 91 gadam. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi pēc Kit proteīna imūnķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, un pilnīgu primārā GIST rezekciju 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumam. Pēc primārā GIST rezekcijas, pacienti tika randomizēti vienā no divām pētījuma grupām: imatiniba 400 mg/dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā ar dalības ilgumu viens gads.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (recurrence-free survival -RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves brīdim.

Imatinibs ievērojami pagarināja RFS, kā rezultātā 75% pacientu imatiniba grupā dzīvildze bez recidīva bija 38 mēneši, salīdzinot ar 20 mēnešiem placebo grupā (95% TI, attiecīgi [30 - nav nosakāms] un [14 - nav nosakāms]); (risks attiecība = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Pēc viena gada kopējā RFS bija nozīmīgi labāka imatiniba grupā (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$).

Tādējādi recidīva risks tika samazināts aptuveni par 89%, salīdzinot ar placebo grupu (risks attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas attiecīgi izvērtēja pamatojoties uz šādiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmērs, mitotiskais indekss, audzēja lokalizācija.

Mitotiskā indeksa dati bija pieejami 556 no 713 ITT (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīzes, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (*United States National Institutes of Health* - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiskās izpētes institūtu (*Armed Forces Institute of Pathology* - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti 7. tabulā.

Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika novērots. Kopējās dzīvildzes uzlabošanas nenovēroja.

7. tabula. Z9001 pētījuma RFS analīzes kopsavilkums pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits / Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95% TI)*	RFS rādītāji (%)	
					12. mēnesis	24. mēnesis
			Imatinibs vs placebo		Imatinibs vs placebo	Imatinibs vs placebo
NIH	Zems	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Vidējs	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Augsts	44,8	21/140 vs.	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Ļoti zems	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Zems	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Vidējs	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Augsts	29,7	16/84 vs.	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Pilns novērošanas periods; N.E. – Nav nosakāms.

Otrajā daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (SSG XVIII/AIO) salīdzināja 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu 400 mg/dienā ar 36 mēnešu ārstēšanu pacientiem pēc ķirurģiskas GIST rezekcijas un vienu no šādiem faktoriem: audzēja diametrs >5 cm un mitožu skaits >5/50 maksimālā palielinājuma redzes laukos (HPF); vai audzēja diametrs >10 cm un jebkurš mitožu skaits, vai jebkura izmēra audzējs un mitožu skaits 10/50 HPF, vai audzēju iekļūšana peritoneālā dobumā. Kopumā pētījumā tika iesaistīti un randomizēti 397 pacienti (199 pacienti 12 mēnešu ārstēšanas grupā un 198 pacienti 36 mēnešu ārstēšanas grupā), kuru vecuma mediāna bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Novērošanas ilguma mediāna bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu analīzes brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz analīzes brīdim.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival* – RFS), kas definēts kā laiks no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves (neatkarīgi no iemesla) brīdim.

Trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu nozīmīgi pagarināja dzīvildzi bez recidīva (RFS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (kopējā riska attiecība (RA) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (8. tabula, 1. attēls).

Turklāt trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar imatinibu nozīmīgi pagarināja kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu (RA = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (8. tabula, 2. attēls).

Ilgāka (>36 mēnešu) ārstēšana var aizkavēt turpmāku recidīvu rašanos; tomēr šīs atrades ietekme uz kopējo dzīvildzi joprojām nav zināma.

Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

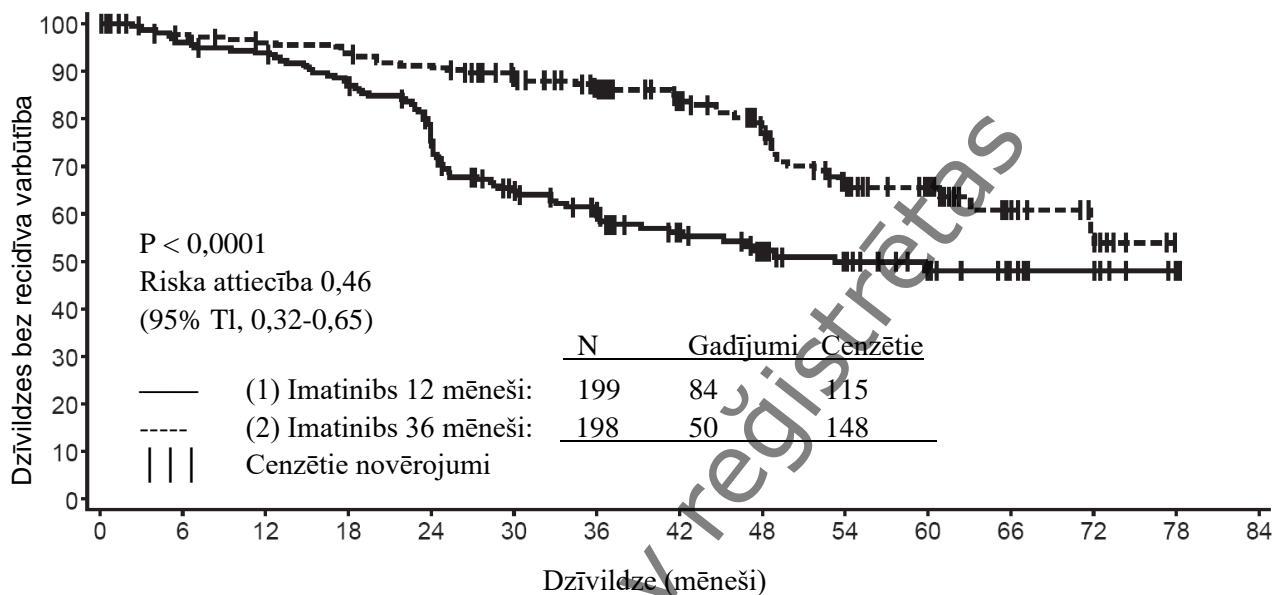
ITT analīzē, t.i., iekļaujot visu pētījuma populāciju, 36 mēnešu ārstēšana ar imatinibu bija pārāka par 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu. Plānotajā apakšgrupu analīzē pēc mutāciju tipa, 36 mēnešu ārstēšanas grupā pacientiem ar *exon 11* mutāciju riska attiecība bija 0,35 [95% TI: 0,22, 0,56]. Nelielā novēroto gadījumu skaita dēļ apakšgrupās nevar izdarīt secinājumus par citām retāk sastopamām mutācijām.

8. tabula. 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar imatinibu (pētījums SSGXVIII/AIO)

RFS	12 mēnešu ārstēšanas grupa	36 mēnešu ārstēšanas grupa
	%(TI)	%(TI)
12 mēneši	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mēneši	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mēneši	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mēneši	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mēneši	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)

Dzīvildze		
36 mēneši	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mēneši	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mēneši	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

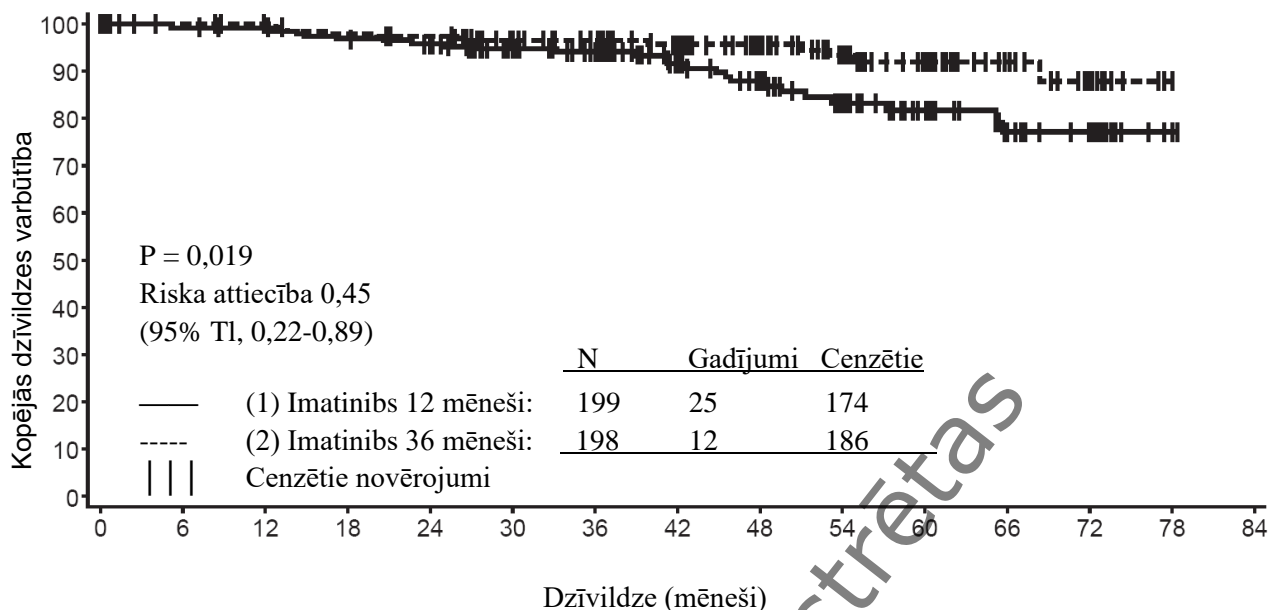
1. attēls. Primārā mērķa kritērija - dzīvildzes bez recidīva – Kaplan-Meijera aprēķins (ITT populācija)



Riskam pakļautie:

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

2. attēls Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meijera novērtējums (ITT populācija)



Riskam pakļautie:
gadījumi

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

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar c-Kit pozitīvu GIST nav veikti. 7 publikācijās ziņots par septiņpadsmit (17) pacientiem ar GIST (ar vai bez Kit un PDGFR mutācijām). Šo pacientu vecums bija robežās no 8 līdz 18 gadiem, un adjuvantās terapijas un metastātiskas slimības terapijā izmantoto imatiniba devu robežas bija no 300 līdz 800 mg dienā. Lielākajai daļai pediatriko pacientu, kuriem ārstēja GIST, trūka c-kit vai PDGFR mutāciju apstiprinošu datu, kas savukārt varēja izraisīt atšķirības klīniskajos rezultātos.

DFSP klīniskie pētījumi

Viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), tika veikts, iesaistot 12 pacientus ar DFSP, kuri tika ārstēti ar 800 mg imatiniba dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastātiska, lokāli recidivējoša pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīta par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārais efektivitātes pierādījums pacientiem pamatojās uz objektīvās atbildes reakcijas rādītājiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, turpmāk tika izārstēti ar ķirurģisku terapiju. Ārstēšanas ilguma mediānapētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar imatinibu, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos.

Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi), vai 800 mg (1 gadījums) imatiniba dienā. Pieci (5) pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Ārstēšanas ilguma mediāna publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz imatinibu, novēroja translokāciju t(17:22)(q22;q13) vai tās gēna produktu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrikiem pacientiem ar DFSP nav veikti. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un lietotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Imatiniba farmakokinētika

Imatiniba farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 100 mg. Zāļu farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts 1. dienā un vai nu 7., vai 28. dienā, kad zāļu koncentrācija plazmā ir sasniegusi līdzsvara koncentrāciju.

Uzsūkšanās

Imatiniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 98%. Pēc iekšķīgas devas lietošanas novērota liela imatiniba plazmas AUC līmeņa mainība dažādiem pacientiem. Lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, imatiniba uzsūkšanās ātrums nedaudz samazinājās (C_{max} samazinājās par 11% un t_{max} pagarinājās par 1,5 st.), nedaudz samazinoties AUC (7,4%), salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējas gastrointestinālas operācijas ietekme uz imatiniba uzsūkšanos nav pētīta.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

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

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka CYP3A4 ir galvenais P450 enzīms, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), ko varētu lietot vienlaicīgi (ar imatinību), tikai eritromicīns (IC₅₀ 50 μM) un flukonazols (IC₅₀ 118 μM) spēj klīniski nozīmīgi inhibēt imatiniba metabolismu.

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 marķieru substrātu inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības ir attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir no 2 ml/l līdz 4 ml/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietotu zāļu CYP2D6 un/vai CYP3A4/5 mediētā metabolisma inhibīcija. Imatinibs neietekmē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā ($K_i = 34,7 \mu M$), inhibē paklitaksela metabolismu. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka nekā gaidāmā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

Pamatojoties uz atklāto savienojuma(-u) daudzumu pēc iekšķīgas ar ¹⁴C iezīmētas imatiniba devas lietošanas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā tika atklāts fēcēs (68% devas) un urīnā (13% devas). Neizmainīts imatinibs atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fēcēs), atlikusī daļa ir metabolīti.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas $t_{1/2}$ bija aptuveni 18 stundas, kas liecina, ka ir piemērota zāļu lietošana vienu reizi dienā. Pēc iekšķīgas lietošanas, palielinot devu, vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un proporcionāla devas lielumam robežās no 25 mg līdz 1000 mg. Atkārtotu devu gadījumā imatiniba (farmako)kinētika nemainās un, ja zāles lieto vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos zāļu kumulācija ir 1,5 – 2,5 reizes lielāka.

Farmakokinētika GIST pacientiem

GIST pacientiem zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos, lietojot vienādu preparāta devu

(400 mg dienā), ir 1,5 reizes spēcīgāka nekā tā, ko novēro HML pacientiem. Pamatojoties uz iepriekšēju populācijas farmakokinētikas analīzi GIST pacientiem, ir trīs mainīgie lielumi (albumīns, leikocīti un bilirubīns), kuriem ir atklāta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazinātas albumīna vērtības samazina (imatiniba) (CL/f), bet palielināts leikocītu skaits samazina CL/f. Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai varētu sniegt ieteikumus par devu pielāgošanu. Šajā pacientu populācijā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju un samazināt metabolismu.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datiem HML pacientiem, ir novērota neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izkliedes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas palielinās par 12%). Uzskata, ka šādām izmaiņām nav klīniskas nozīmes. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st, turpretī pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var palielināties līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs izmaiņas nav pietiekami būtiskas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši pacienta ķermeņa masai. Pacienta dzimums neietekmē imatiniba (farmako)kinētiku.

Farmakokinētika bērniem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumu laikā perorāla imatiniba deva pediatriem pacientiem uzsūcās ātri. Bērniem lietotās 260 mg/m² un 340 mg/m² dienas devas nodrošināja preparāta iedarbību, kas atbilst 400 mg un 600 mg lielām imatiniba devām, ko izmanto pieaugušu pacientu ārstēšanai. Salīdzinot AUC(0–24) astotajā un pirmajā dienā gadījumā, kad izmantotas 340 mg/m² lielas dienas devas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas reizi dienā, ir konstatēta 1,7 – kārtēja devas kumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto populācijas farmakokinētikas analīzi pediatriem pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (HML, Ph+ALL, vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinibu), imatiniba klīrenss palielinās, palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (ĶVL). Pēc korekcijas atbilstoši ĶVL ietekmei, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, piemēram, vecumam, ķermeņa masai un ķermeņa masas indeksam, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg vienu reizi dienā) vai 340 mg/m² vienu reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg vienu reizi dienā) bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinibu 400 mg vai 600 mg vienu reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

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

Lai gan farmakokinētikas analīze liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības cilvēku vidū, imatiniba vidējā iedarbība pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nepalielinājās, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja vieglu vai vidēji smagu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu līmeņa pazemināšanos. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas.

Suņiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, aknu šūnu un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas zāles saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru kanāliņu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa (*blood urea nitrogen* – BUN un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Žurkām 13 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot 6 mg/kg lielas zāļu devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāziju bez izmaiņām seruma vai urīna rādītājos. Ilgstošas imatinība terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju rādītājs.

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

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

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

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

Imatinībs ir teratogēns žurkām, ievadot to organoģenēzes periodā ≥ 100 mg/kg devā, kas aptuveni atbilst maksimālajai klīniskajai devai cilvēkam – 800 mg/dienā, kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma. Teratogēnā iedarbība ietver eksencefāliju vai galvas smadzeņu trūci, iztrūkstošus/samazinātus frontālos un iztrūkstošus parietālos kaulus. Šādu iedarbību nenovēroja, lietojot devu ≤ 30 mg/kg.

Juvenīlās (10 –70 dienu pēc atnešanās) attīstības toksikoloģijas pētījumā ar žurkām netika identificēti jauni mērķa orgāni attiecībā uz jau zināmajiem pieaugušu žurku mērķa orgāniem. Juvenīlās toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, maksts atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3–2 reizes lielākās iedarbības gadījumā nekā vidējā iedarbība pediatriem pacientiem, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota juvenīlajiem dzīvniekiem (aptuveni atšķiršanas laikā), aptuveni 2 reizes pārsniedza vidējo rādītāju pediatrikajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m².

2 gadu kancerogenitātes pētījums ar žurkām, kuras saņēma imatinibu 15, 30 un 60 mg/kg/dienā, novēroja statistiski nozīmīgu dzīvildzes samazināšanos, tēviņiem, kas saņēma 60 mg/kg/dienā un mātītēm, kas saņēma ≥ 30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves vai nonāvēšanas iemesli bija kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (mātītēm) un prepūcija dziedzera papillomas. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļa, kas nesatur dziedzerus.

Prepūcija/klitora dziedzera papilloma/karcinoma tika novērota, lietojot devu 30 mg/kg/dienā vai lielāku, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 0,4 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, ko lietojot nenovēroja iedarbību (NOEL - *no observed effect level*) bija 15 mg/kg/dienā. Nieru adenomu/karcinomu, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla papillomas, tievās zarnas adenokarcinomas, epitēlijķermenīšu adenomas, virsniņu serdes labdabīgus un ļaundabīgus audzējus un kuņģa daļas, kas nesatur dziedzerus, papillomas/karcinomas novēroja, lietojot 60 mg/kg/dienā, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, ko lietojot nenovēroja iedarbību (NOEL - *no observed effect level*) bija 30 mg/kg/dienā.

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

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

Aktīvā viela imatinibs izraisa vides risku ūdenstilpņu dūņu organismiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Maltīta šķīdums (E965)

Glicerīns (E422)

Nātrija benzoāts (E211)

Acesulfāma kālija sāls (E950)

Citronskābes monohidrāts

Zemeņu aromātizētājs (aromatizējošas sastāvdaļas, glicerīna triacetāts, ūdens, trietilcitrāts)

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas

30 dienas; uzglabāt pudeli temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas polietilēna tereftalāta (PET) pudele ar bērniem neatvēramu, pret atvēršanu aizsargātu (TE- EPE izklātu) aizdari, kas satur 150 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Katra kastīte satur 1 pudeli un vienu 10 ml polipropilēna šļirci perorālai ievadīšanai (graduēta pa 0,25 ml, kas atbilst 20 mg imatiniba) kopā ar zema blīvuma polietilēna adapteru.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Austrija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Imatinib Koanaa 80 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

EU/1/21/1568/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. PAR SĒRIJAS IZLAIDI ATBILDĪGAIS RAŽOTĀJS

B. PIEGĀDES UN IZMANTOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI TIRDZniecības ATĻAUJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBA UZ DROŠU UN EFEKTĪVU
ZĀĻU LIETOŠANU**

Zāles vairs nav reģistrētas

A. PAR SĒRIJAS IZLAIDI ATBILDĪGAIS RAŽOTĀJS

Par sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠAIS IEPAKOJUMS

Ārējā KĀRBA UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Imatinib Koanaa 80 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *imatinibum*

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

Katrs ml šķīduma satur 80 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas satur nātrija benzoātu (E 211) un šķidro maltītu (E 965).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.
150 ml pudele un 10 ml šļirce perorālai ievadīšanai kopā ar adapteru.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Nelietojiet ilgāk par 30 dienām pēc pudeles pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc atvēršanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1568/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Imatinib Koanaa 80 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai (tikai ārējai kastītei)

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

**Lietošanas instrukcija: informācija
lietotājam**

**Imatinib Koanaa 80 mg/ml
šķīdums iekšķīgai lietošanai
*imatinibum***

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Imatinib Koanaa un kādam nolūkam to lieto

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

Imatinib Koanaa ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **hroniskas mieloleikozes (HML) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes veids, kura gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloīdajām šūnām) nekontrolēta augšana;
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (Ph-pozitīva ALL (*acute lymphoblastic leukemia*)) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Glīvec nomāc šo šūnu augšanu.

Imatinib Koanaa ir arī indicēts pieaugušiem:

- **mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases* MDS/MPD) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kuru gadījumā sākas dažu asins šūnu nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Koanaa nomāc šo šūnu augšanu;
- **hipereozinofilā sindroma (HES) un/vai hroniskas eozinofilas leikozes (*chronic eosinophilic leukaemia* – CEL) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem leukocītiem) nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Imatinib Koanaa nomāc šo šūnu augšanu;
- **ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (*Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST*) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām;
- **dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā sākas dažu šūnu nekontrolēta augšana. Imatinib Koanaa nomāc šo šūnu augšanu.

Turpmāk šajā lietošanas instrukcijā, aprakstot šīs slimības, izmantoti iepriekš minētie saīsinājumi.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Imatinib Koanaa lietošanas

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

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

Nelietojiet Imatinib Koanaa šādos gadījumos:

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

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Imatinib Koanaa lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība;
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri;
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Imatinib Koanaa var izraisīt B hepatīta atkārtanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukumsa, lietojot Imatinib Koanaa, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA), pazīmes.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **pirms Imatinib Koanaa lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Imatinib Koanaa lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*). Šie piesardzības pasākumi attiecas arī uz bērniem.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Imatinib Koanaa Jūs strauji pieņematies svarā. Imatinib Koanaa var izraisīt šķidruma uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidruma aizture).

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

Bērni un pusaudži

Imatinib Koanaa lieto arī HML ārstēšanai bērniem. Pieredzes par lietošanu bērniem ar HML līdz 2 gadu vecumam nav. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

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

Citas zāles un Imatinib Koanaa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), tai skaitā arī augu izcelsmes preparātus (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var mijiedarboties ar Imatinib

Koanaa, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Imatinib Koanaa iedarbību, pastiprināt Imatinib Koanaa izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Imatinib Koanaa lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Imatinib Koanaa var iedarboties uz dažām zālēm.

Ja Jūs lietojiet zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam ārstam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Imatinib Koanaa lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku lietojot Imatinib Koanaa grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Imatinib Koanaa un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nebarojiet bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacientiem, kuri uztraucas par savu auglību Imatinib Koanaa lietošanas laikā, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Imatinib Koanaa satur maltītu un nātrija benzoātu

Imatinib Koanaa satur maltītu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur 0,2 mg nātrija benzoāta (E211) katrā ml.

3. Kā lietot Imatinib Koanaa

Jūsu ārsts Jums parakstījis Imatinib Koanaa, jo Jums ir smaga slimība. Imatinib Koanaa var palīdzēt Jums cīnīties ar šo slimību.

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

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

Cik daudz Imatinib Koanaa lietot

Lietošana pieaugušajiem

Ārsts Jums pateiks, tieši cik daudz Imatinib Koanaa jālieto.

- **Ja Jums ārstē HML:**
parastā sākuma deva ir 400 mg vai 600 mg:
 - 400 mg, ko lieto kā 5 ml vienu reizi dienā.
 - 600 mg, ko lieto kā 7,5 ml vienu reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**

sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 5 ml vienu reizi dienā.

HML un GIST gadījumā ārsts var parakstīt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (10 ml), Jums jālieto 5 ml no rīta un 5 ml vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**
sākuma deva ir 600 mg, ko lieto kā 7,5 ml vienu reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**
sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 5 ml vienu reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
sākuma deva ir 100 mg, ko lieto kā 1,25 ml vienu reizi dienā. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko lieto kā 5 ml vienu reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē DFSP:**
deva ir 800 mg dienā (10 ml), ko lieto kā 5 ml mg no rīta un kā 5 ml vakarā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Lietošanas un ievadīšanas veids

Imatinibs paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet imatinibu kopā ar maltīti, uzdzerotlietu glāzi ūdens. Tas palīdzēs aizsargāt Jūs no gremošanas traucējumiem Imatinib Koanaa lietošanas laikā.

Devas mērīšana, izmantojot perorālo šļirci

Jūsu iepakojumā ir šķidruma pudele un plastmasas šļirce perorālai ievadīšanai, lai nomērītu Jums parakstīto pareizo šķidruma daudzumu. Skaitļi augšpusē parāda, cik mililitru (ml) šķidruma ir šļircē.

Šļirces devu atbilstība

Katri 20 mg = 0,25 ml

Imatiniba daudzums (mg)	Nomērītā daudzums (ml)	Imatiniba daudzums (mg)	Nomērītā daudzums (ml)	Imatiniba daudzums (mg)	Nomērītā daudzums (ml)	Imatiniba daudzums (mg)	Nomērītā daudzums (ml)
100mg	1.25ml	280mg	3.5ml	460mg	5.75ml	640mg	8ml
120mg	1.5ml	300mg	3.75ml	480mg	6ml	660mg	8.25ml
140mg	1.75ml	320mg	4ml	500mg	6.25ml	680mg	8.5ml
160mg	2ml	340mg	4.25ml	520mg	6.5ml	700mg	8.75ml
180mg	2.25ml	360mg	4.5ml	540mg	6.75ml	720mg	9ml
200mg	2.5ml	380mg	4.75ml	560mg	7ml	740mg	9.25ml
220mg	2.75ml	400mg	5ml	580mg	7.25ml	760mg	9.5ml
240mg	3ml	420mg	5.25ml	600mg	7.5ml	780mg	9.75ml
260mg	3.25ml	440mg	5.5ml	620mg	7.75ml	800mg	10ml

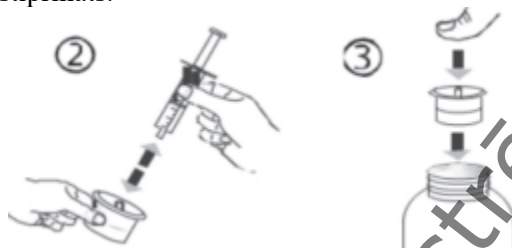
Pediatriem pacientiem devai jābūt līdz tuvākajam noteiktajam ml daudzumam.

Lietošanas norādījumi

- Atveriet pudeli: nospiediet vāciņu un pagrieziet to pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam (1. attēls).



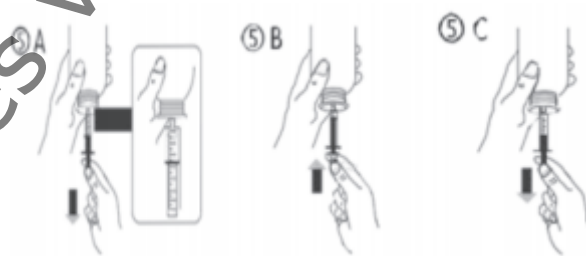
- Atvienojiet adapteri no šļirces (2. attēls). Ievietojiet adapteri pudeles kaklā (3. attēls). Pārliecinieties, ka tas ir labi nostiprināts.



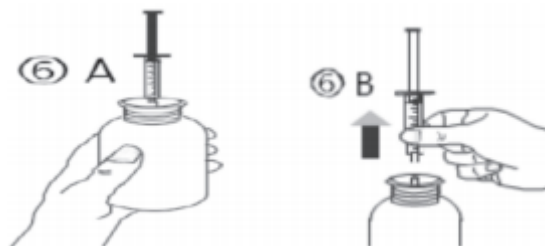
- Paņemiet šļirci un ievietojiet to adaptera atverē (4. attēls). Apgrieziet pudeli otrādi (5. attēls).



- Piepildiet šļirci ar nelielu šķīduma daudzumu, pavelkot virzuli uz leju (5A. attēls), pēc tam pabīdiet virzuli uz augšu, lai atbrīvotos no iespējamajiem gaisa burbuļiem (5B. attēls). Pavelciet virzuli uz leju līdz iedalījuma atzīmei, kas atbilst ārsta parakstītajam daudzumam mililitros (ml) (5C. attēls).



- Apgrieziet pudeli atpakaļ uz augšu (6A. attēls). Izņemiet šļirci no adaptera (6B. attēls).



- Ielieciet šļirces galu mutē un lēnām spiediet virzuli atpakaļ, lai lietotu zāles.
- Izdzeriet visu šļirces saturu.
- Aizveriet pudeli ar plastmasas uzskrūvējamo vāciņu.

- Mazgājiet šļirci tikai ar ūdeni.

Cik ilgi jālieto Imatinib Koanaa

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

Ja esat lietojis Imatinib Koanaa vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz šķīduma, **nekavējoties** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzīgu zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Imatinib Koanaa

- Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Pēc tam lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Parasti to izpausmes ir vieglas vai vidēji smagas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) **un bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem) **un reti** (var rasties mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem):

- sāpes krūškurvī, neregulāra sirdsdarbība (sirds darbības traucējumu pazīmes);
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu bojājuma pazīmes);
- viegls apjukums, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes);
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, ap acīm, uz ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulozi izsitumi (ādas bojājuma pazīmes);
- stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, fēcēs vai urīnā, melnas fēces (kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes);
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru darbības traucējumu pazīmes);
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu darbības traucējumu pazīmes);
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas muskuļu vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņš samaņas zudums (nervu sistēmas darbības traucējumu pazīmes, piemēram asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs);
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme);
- sāpes acīs vai redzes traucējumi, asinsizplūdums acīs;
- sāpes gūžās vai grūtības staigāt;
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes);

- pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes);
- dzirdes traucējumi;
- muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes);
- zilumu veidošanās;
- sāpes vēderā un slikta dūša;
- muskuļu spazmas kopā ar drudzi, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu bojājuma pazīmes);
- sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ (olnīcu vai dzemdes bojājuma pazīmes);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem laboratorisko analīžu rezultātiem (piemēram, paaugstināts kālija, urīnskābes un kalcija līmenis un pazemināts fosfātu līmenis asinīs);
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaši, izteikti izsitumi, slikta dūša, drudzis, palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits vai dzeltena ādas vai acu krāsa (dzeltē pazīmes) kombinācijā ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alergiskas reakcijas pazīmes);
- hroniska nieru mazspēja;
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes vai nogurums;
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Imatinib Koanaa laikā vai pēc Imatinib Koanaa lietošanas pārtraukšanas;
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis;
- ķermeņa masas palielināšanās.

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi;
- reibonis vai vājums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- izdalījumi no acīm kopā ar niezi, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asarošana vai neskaidra redze;
- deguna asiņošana;
- sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums;
- nieze;
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki;
- plaukstu vai pēdu nejutīgums;
- čūlas mutē;
- locītavu sāpes un locītavu pietūkums;
- sausa mute, sausa āda vai sausas acis;
- samazināts vai palielināts ādas jutīgums;
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī;

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

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plauktu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinošas sāpes;
- sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem;

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Imatinib Koanaa

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Pēc pudeles atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Pudeles saturs jāiznīcina 30 dienas pēc pudeles atvēršanas.
- Nelietojiet nevienu iepakojumu, kas ir bojāts vai ar atvēršanas pazīmēm.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Imatinib Koanaa satur

- Aktīvā viela ir imatinibs (kā mesilāts). Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 80 mg imatiniba (kā mesilātu)
- Citas sastāvdaļas ir maltīts, šķidrums (E965), glicerīns (E422), nātrija benzoāts (E211), acesulfāma kālijs (E950), citronskābes monohidrāts, zemeņu garša (aromatizējošas sastāvdaļas, gliceriltriacetāts, ūdens, trietil citrāts), attīrīts ūdens (sīkāku informāciju par maltītu un nātrija daudzumu skatīt 2. iedaļā).

Imatinibs Koanaa ārējais izskats un iepakojums

Imatinib Koanaa ir dzidrs, dzeltens līdz brūngani dzeltens šķīdums.

Imatinib Koanaa ir iepakots 150 ml dzintarkrāsas plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari, kas satur 150 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai. Katrā kastītē ir 1 pudele un viena 10 ml šļirce iekšķīgai lietošanai ar adapteri (graduēta pa 0,25 ml, kas atbilst 20 mg imatiniba).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Austrija

Ražotājs

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

Lai iegūtu sīkāku informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta