

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meaxin, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Meaxin, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meaxin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (imatiniibmesilaadina).

Teadavaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 114 mg laktoosi.

Meaxin 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (imatiniibmesilaadina).

Teadavaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 456 mg laktoosi.

INN. *Imatinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

100 mg: oranžikaspruunid ümmargused kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõduga 11 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

400 mg: oranžikaspruunid ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (mõõtudega 22 mm x 9 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatiniib on näidustatud:

- täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL, Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis Ph+ KML täiskasvanute ja laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on akstseleratsioonifaasis või blastses kriisis;
- koos kemoterapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne äge lümfoblastleukeemia (Ph+ ALL);
- monoterapiana täiskasvanutel, kellel on retsidi veerunud või refraktaarne Ph+ ALL;
- täiskasvanute raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD);
- täiskasvanute raviks, kellel on kaugelarenenud hüpereosinofiilne sündroom (HES) ja/või

krooniline eosinofiilne leukeemia (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa geeni muutustega.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatiniib on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks;
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST reseksiooni. Madala või väga madala retsidiivi tekkeriskiga patsiendid ei tohi adjuvantravi saada;
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud PDFS raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Täiskasvanutel ja lastel põhineb imatiniibi efektiivsuse hindamine KML puhul üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel, Ph+ ALL, MDS/MPD puhul hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel, HES/KEL puhul hematoloogilisel ravivastusel ning täiskasvanud patsientidel objektiivse ravivastuse määral mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST ja protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDFS) täiskasvanud patsientidel ning retsidiivivabal elulemusel GIST adjuvantravi korral. Imatiniibi kasutamise kogemused PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi tohib määrata ainult arst, kellel on pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja ja pahaloomuliste sarkoomide ravi kogemus.

400 mg ja suuremate annuste jaoks (vt järgnevad annustamissoovitused) on saadaval 400 mg tablett (mitte poolitav).

Teiste annuste suuruste jaoks kui 400 mg ja 800 mg (vt järgnevad annustamissoovitused) on saadaval 100 mg poolitav tablett.

Määratud annus tuleb sisse võtta suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega, et minimeerida seedetrakti ärritusnähtude tekke riski. 400 mg või 600 mg annus manustatakse üks kord ööpäevas, samas kui 800 mg ööpäevane annus tuleks manustada kahe 400 mg annusena – hommikul ja õhtul.

Patsientide jaoks, kes ei suuda õhukese polümeerikattega tablette neelata, võib tabletid lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas. Vajalik arv tablette tuleb panna sobiva joogikoguse sisse (ligikaudu 50 ml 100 mg tableti kohta ja 200 ml 400 mg tableti kohta) ning lusikaga segada. Suspensioon tuleb manustada kohe pärast tableti (tablettide) täielikku lahustumist.

Annustamine KML-ga täiskasvanutele

Meaxin'i soovitatav annus kroonilises faasis KML-i korral täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas. KML on kroonilises faasis, kui kõik järgmised kriteeriumid on täidetud: blaste on veres ja luuüdis <15%, basofiile on perifeerses veres <20%, trombotsüüte >100x10⁹/l.

Meaxin'i soovitatav annus aktseleratsioonifaasis täiskasvanud patsientidel on 600 mg ööpäevas. Aktseleratsioonifaasi korral peab olema täidetud vähemalt üks järgmistest kriteeriumitest: blaste ≥15%, kuid veres või luuüdis <30%, blaste koos promüelotsüütidega veres või luuüdis ≥30% (juhul, kui blaste on <30%), basofiile perifeerses veres ≥20%, trombotsüüte <100x10⁹/l hoolimata ravist.

Blastse kriisi korral on Meaxini soovitatav annus täiskasvanutele 600 mg ööpäevas. Blastseks kriisiks

nimetatakse olukorda, kui veres või luuüdis on blaste $\geq 30\%$ või esineb ekstramedullaarne haiguskoht, välja arvatud hepatosplenomegaaalia.

Ravi kestus: Kliinilistes uuringutes jätkus ravi imatiniibiga kuni haiguse progresseerumiseni. Täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutamise järgse ravi lõpetamise toimet ei ole uuritud.

Annuse suurendamist 400 mg-lt 600 mg-ni või 800 mg-ni kroonilises faasis patsientidel või 600 mg-lt kuni maksimaalselt 800 mg-ni (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked ravimiga seotud kõrvaltoimed ja raske neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole leukeemiaga seotud, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (mis tahes hetkel); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või varem saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurenedada.

Annustamine KML-ga lastele

Laste puhul on annustamise aluseks kehapindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kaugelearenenud faasis KML-ga lastel ja täiskasvanutel on soovituslik ööpäevane annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada koguanust 800 mg). Ravimit võib manustada kas ühekorde ööpäevase annusena või jagada ööpäevase annuse kahele manustamiskorrale – üks hommikul ja üks õhtul. Praegusel ajal põhinevad annustamissoovitused väikesel arvil lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Järgmistel juhtudel võib kaaluda $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevase annuse suurendamist kuni annuseni $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada annust 800 mg) lastel ja täiskasvanutel, kellel puuduvad ravimiga seotud rasked kõrvaltoimed ja raske neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole leukeemiaga seotud: haiguse progresseerumine (mis tahes hetkel); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või varem saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurenedada.

Annustamine Ph+ ALL korral täiskasvanutele

Meaxini soovitatav annus Ph+ ALL-iga täiskasvanud patsientidele on 600 mg ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitlese alal.

Raviskeem: praeguste andmete kohaselt on imatiniib annuses 600 mg ööpäevas osutunud efektiivseks ja ohutuks värskest diagnoositud Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (Ph+ ALL) täiskasvanud patsientide ravis kombinatsioonis kemoterapiaga ravi induktsiooni-, konsolidatsiooni- ja säilitusfaasis (vt lõik 5.1). Imatiniibravi kestus võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem imatiniibi manustamine andnud paremaid tulemusi.

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL-i puhul täiskasvanud patsientidel on monoteerapia imatiniibiga annuses 600 mg ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine Ph+ ALL korral lastele

Laste puhul on annustamise aluseks kehapindala (mg/m^2). Ph+ALL-ga lastele on soovituslik ööpäevane annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada koguanust 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Meaxini soovitatav annus MDS/MPD-ga täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas.

Ravi kestus: praeguseks ainukeses kliinilises uuringus jätkati ravi imatiniibiga kuni haiguse

progresseerumiseni (vt lõik 5.1). Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 47 kuud (24 päeva kuni 60 kuud).

Annustamine HES/KEL-i korral

HES/KEL-i puhul on Meaxini soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

Kõrvaltoimete puudumisel ja ebapiisava ravivastuse ilmnemisel võib annust suurendada kuni 400 mg-ni.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST-i korral

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise GIST-iga täiskasvanud patsientidel on Meaxini soovitatav annus 400 mg ööpäevas.

On olemas piiratud andmed tulemustest, mis saadi annuse suurendamisel 400 mg-lt 600 mg-le või 800 mg-le patsientidel, kellel haigus progresseerus väiksema annuse kasutamisel (vt lõik 5.1).

Ravi kestus: GIST-iga patsientide kliinilistes uuringutes jätkati imatiniibravi kuni haiguse progresseerumiseni. Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 7 kuud (7 päeva kuni 13 kuud). Ei ole uuritud kuidas mõjub ravi katkestamine pärast positiivse ravitulemuse saavutamist.

GIST-i resektsiooni järgseks adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel on Meaxini soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Optimaalne ravi kestus ei ole teada. Sellel näidustusel läbi viidud kliinilises uuringus oli ravi kestus 36 kuud (vt lõik 5.1).

Annustamine PDFS-i korral

Meaxini soovitatav annus PDFS-iga täiskasvanud patsientidel on 800 mg ööpäevas.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui imatiniibi kasutamisel tekib mittehematoloogiline raske kõrvaltoime, siis tuleb ravi peatada kuni selle nähu möödumiseni. Seejärel võib sõltuvalt kõrvaltoime esialgsest raskusastmest uuesti ravi jätkata.

Kui bilirubiinisaldus tõuseb > 3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal*, IULN) või maksa transaminaaside aktiivsus tõuseb > 5 korda üle IULN-i, tuleb imatiniibravi peatada, kuni bilirubiinisaldus on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULN-i ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULN-i. Seejärel tuleb ravi jätkata imatiniibi vähendatud ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600 mg-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m² ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske neutropeenia ja trombotsütopeenia korral soovitatakse annuseid vähendada või ravi katkestada vastavalt järgnevale tabelile.

Annuse kohandamine neutropeenia või trombotsütopeenia korral

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega.
KML krooniline faas, MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annuses 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, siis korrata 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega 300 mg.
KML-i krooniline faas lastel (annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, siis korrake 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega $260 \text{ mg}/\text{m}^2$.
KML-i aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on leukeemiaga seotud (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis vähendada imatiniibi annust 400 mg-ni. 3. Kui tsütopeenia püsib 2 nädalat, siis vähendada annust veel kuni 300 mg-ni. 4. Kui tsütopeenia püsib 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, siis katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 300 mg.
KML-i aktseleratsioonifaas ja blastne kriis lastel (algannus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$)	^a Neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on leukeemiaga seotud (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole leukeemiaga seotud, siis vähendada imatiniibi annust $260 \text{ mg}/\text{m}^2$. 3. Kui tsütopeenia püsib 2 nädalat, siis vähendada annust veel kuni $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. 4. Kui tsütopeenia püsib 4 nädalat ja ei ole

		endiselt seotud leukeemiaga, siis katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 200 mg/m ² .
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibi annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$, siis korrata 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega 400 mg.
^a ilmnunud pärast vähemalt 1-kuulist ravi		

Eirirühmad

Lapsed: Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste KML-i ja alla 1-aastaste laste Ph+ALL ravis (vt lõik 5.1). Kogemus lastel MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral on väga vähene.

Imatiniibi ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ja täiskasvanutel MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad avaldatud andmed on kokku võetud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus: Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas. Kerge, keskmise või raske maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb ravimit manustada minimaalse soovitusliku ööpäevase annusena 400 mg. Annust võib talumatuse korral vähendada (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häirete klassifikatsioon

Maksafunktsiooni häire	Maksafunktsiooni näitajad
Kerge	Üldbilirubiin: = 1,5 ULN AST: $> ULN$ (võib olla normis või $< ULN$ kui üldbilirubiin on $> ULN$)
Keskmise raskusega	Üldbilirubiin: $> 1,5...3,0 ULN$ AST: kõik väärtused
Raske	Üldbilirubiin: $> 3...10 ULN$ AST: kõik väärtused

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaaminotransferaas

Neerukahjustus: Neerufunktsiooni häirega või dialüüsravil patsientidele tuleb algannuseks kasutada minimaalset soovituslikku ööpäevast annust 400 mg. Selliseid patsiente soovitatakse siiski ravida ettevaatusega. Annust võib talumatuse korral vähendada. Kui patsient talub ravi, siis võib toime puudumise korral annust suurendada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad: Imatiniibi farmakokineetikat ei ole eakatel eraldi uuritud. Kliinilistes uuringutes, milles osales rohkem kui 20% üle 65-aastaseid patsiente, ei täheldatud täiskasvanutel olulisi vanusega seotud farmakokineetilisi erinevusi. Eakate puhul ei ole spetsiifilised annustamissoovitused vajalikud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imatiniibi manustamisel koos teiste ravimitega võivad ilmneda koostoimed. Meaxin`i tuleb ettevaatusega kasutada koos proteaasi inhibiitoritega, asooli tüüpi seenevastaste ainetega, teatud makroliididega (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariini derivaadid (vt lõik 4.5).

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos CYP3A4 indutseerivate ravimitega (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna) võib oluliselt vähendada ekspositsiooni imatiniibile, mis suurendab ravi ebaõnnestumise ohtu. Seetõttu tuleb vältida tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutust (vt lõik 4.5).

Hüpotüreosis

Türeoidktoomia läbinud patsientidel, kes on imatiniibravi ajal saanud asendusravi levotüroksiiniga, on kirjeldatud kliinilisi hüpotüreosisi juhtusid (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja vaid 13% eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirega (kerge, mõõdukas või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse vere valemite ja maksaensüümide aktiivsust (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et gastrointestinaalse stromaalse tuumoriga (ingl. k. *gastrointestinal stromal tumor*, GIST) patsientidel võivad olla maksametastaasid, mis võivad viia maksakahjustuseni.

Imatiniibiga on täheldatud maksakahjustuse juhtusid, sealhulgas maksapuudulikkust ja maksanekroosi. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia suurte annustega, siis on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega, siis tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

Imatiniibi võtvatest esmakordselt püstitatud diagnoosiga KML-iga patsientidest ligikaudu 2,5% on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmised tursed). Sellest tulenevalt on tungivalt soovitatav neid patsiente regulaarselt kaaluda. Ootamatut kiiret kehakaalu tõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel rakendada asjakohast toetavat ravi ja terapeutilisi meetmeid. Kliinilistes uuringutes oli nende nähtude esinemissagedus suurem eakatel ja neil, kellel oli anamneesis varasem südamehaigus. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

Südamehaigusega patsiendid

Südamehaigusega, südamepuudulikkuse riskiteguritega või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kõiki südame- või neerupuudulikkuse sümptomitega patsiente tuleb uurida ning ravida.

Patsientidel, kellel esineb hüper eosinofiilne sündroom (HES) koos HES rakkude infiltratsiooniga müokardiumis on üksikjuhtudel imatiniibravi algusega kaasnenud kardiogeenne šokk / vasaku vatsakese düsfunktsioon koos HES rakkude degranulatsiooniga. Seisund paranes steroidhormoonide süsteemse manustamise, vereringet toetavate meetmete rakendamise ja imatiniibi ajutise ärajätmisega. Kuna südame häireid on imatiniibi kasutamisel täheldatud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonis enne imatiniibravi alustamist hoolikalt kaaluda selle ravi riski/kasu suhet.

PDGFR geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised / müeloproliferatiivsed haigused võivad olla seotud kõrge eosinofiilide tasemega. Seetõttu tuleb HES/KEL patsientidel ning patsientidel, kellel MDS/MPD on seotud eosinofiilide kõrge tasemega enne imatiniibi määramist kaaluda elektrokardiogrammi registreerimist ja seerumi troponiinisalduse määramist. Kui üks neist ei vasta normile, tuleks ravi alustamisel kaaluda kardioloogi konsultatsiooni ning süsteemsete steroidide

samaaegset profülaktilist kasutust (1...2 mg/kg) ühe kuni kahe nädala jooksul koos imatiniibiga.

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringus täheldati nii seedetrakti kui kasvajasiseseid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (nt kasvaja suurus, kasvaja asukoht, koagulatsioonihäired), mille järgi oleks võimalik eristada GIST-iga patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Kuna GIST-i olemuse ja kliinilise kulu juurde kuulub vaskularisatsiooni suurenemine ja kalduvus veritsustele, siis tuleb kõigi patsientide puhul rakendada standardseid verejooksude jälgimise ja ravi meetmeid ning protseduure.

Lisaks on KML, ALL ja teiste haigustega patsientidel turuletulekujärgselt teatatud mao *antrumi* piirkonna vaskulaarsest ektaasiast (*gastric antral vascular ectasia*, GAVE) (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb kaaluda imatiniibravi katkestamist.

Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi (TLS) ilmnemise tõttu on enne imatiniibravi soovitatav korrigeerida kliiniliselt oluline dehüdratsioon ja rakendada kõrge kusihappesisalduse ravi (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne ravi alustamist Meaxin'iga tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellele leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellele HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Imatiniib-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Fototoksilisus

Imatiniibi raviga seotud fototoksilisuse riski tõttu tuleb otseses päikesekiirguses viibimist vältida või minimeerida. Patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid keha katvat riietust ja nahakaitsekreeme, millel on kõrge päikesekaitsefaktori sisaldus (*sun protection factor*, SPF).

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKId) on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi Meaxin'i kasutatavatel (vt lõik 4.8). Kui Meaxin'i võtval patsiendil ilmnevad TMA-ga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrge anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos madala ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi Meaxin'iga jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniibravi ajal tuleb regulaarselt teha täisvere analüüse. KML-iga patsientidel on imatiniibravi seostatud neutropeenia või trombotsütopeeniaga. Selliste tsütopeeniate ilmnemine on siiski tõenäoliselt seotud ravitava haiguse staadiumiga ja need esinesid sagedamini KML-i aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML-iga patsientidega. Vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele võib ravi imatiniibiga katkestada või annust vähendada.

Imatiniibiga ravitavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida maksafunktsiooni näitajaid (transaminaasid, bilirubiin, alkaalne fosfataas).

Neerufunktsiooni häirega patsientidel näib imatiniibi ekspositsioon plasmas olevat kõrgem kui

normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis võib olla tingitud imatiniibi siduva valgu - alfa-happelise glükoproteiini (*alfa-acid glycoprotein*, AGP) plasmasisalduse suurenemisest neil patsientidel. Neerukahjustusega patsientide puhul tuleks kasutada minimaalset algannust. Raske neerukahjustusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Annust võib talumatuse korral vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Pikaajalisel imatiniibravil võib olla seos neerufunktsiooni kliiniliselt olulise langusega. Seetõttu tuleb enne imatiniibravi alustamist hinnata neerufunktsiooni ning seejärel ravi ajal hoolikalt jälgida, pöörates erilist tähelepanu patsientidele, kellel esinevad neerufunktsiooni häire riskifaktorid. Kui täheldatakse neerufunktsiooni häiret, tuleb seisundit käsitleda ja ravi määrata vastavalt standardsetele ravijuhistele.

Lapsed

Lastel ja puberteedieelsetel noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. Kroonilise müeloidse leukeemiaga laste vaatlusuuringu käigus teatati pärast 12 ja 24 ravikuud kasvu mediaani standardhälbe statistiliselt olulisest vähenemisest (selle kliiniline tähtsus on teadmata) kahes väiksemas alarühmas, sõltumata puberteedist või soost. Imatiniibi ravi saavate laste kasvu soovitatakse tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

Laktoos

Meaxin sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 aktiivsust pärssivad ained (nt proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, kaasa arvatud ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada imatiniibi metabolismi ja suurendada selle kontsentratsiooni. Tervetel katsealustel suurenes imatiniibi eksoositsioon oluliselt (imatiniibi keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 26% ja 40%), kui seda manustati samaaegselt ketokonasooli ühekordse annusega (CYP3A4 inhibiitor). Imatiniibi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos CYP3A4 indutseerivate ravimitega (nt deksametasoon, fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fosfenütoin, primidoon või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna) võib oluliselt vähendada eksoositsiooni imatiniibile, mis võib suurendada ravi ebaõnnestumise ohtu. Eelnev ravi rifampitsiini korduvate 600 mg annustega, millele järgnes ühekordne imatiniibi manustamine 400 mg annusena, andis tulemuseks C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenemise vähemalt 54% ja 74% võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka pahaloomulise glioomiga patsientidel, keda raviti imatiniibiga ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi (EIAE) ravimeid, nagu karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAE ravimeid. Rifampitsiini või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutust tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni imatiniib võib mõjutada

Imatiniib suurendab simvastatiini (CYP3A4 substraat) keskmist C_{max} ja AUC vastavalt 2 ja 3,5 korda, mis viitab CYP3A4 pärssimisele imatiniibi poolt. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik imatiniibi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel ja kinidiin). Imatiniib võib suurendada teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt triasolobensodiasepiinid, dihidropüridiinsed kaltsiumikanali blokaatorid, teatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu statiinid jt) plasmakontsentratsiooni.

Kuna on teada veritsuse riski tõus koos imatiniibi kasutamisega (nt hemorraagia), tuleb antikoagulantravi vajadusega patsientidele manustada madalmolekulaarset või tavalist hepariini kumariini derivaatide nagu varfariin, asemel.

In vitro pärssib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonide juures, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annusena 400 mg kaks korda ööpäevas avaldas imatiniib inhibeerivat toimet CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1,16...1,30]). Imatiniibi samaaegsel manustamisel CYP2D6 substraatidega ei näi annuse kohandamine olevat vajalik; siiski soovitatakse olla ettevaatlik kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2D6 substraatidega, nt metoprolooliga. Metoproloolravi saavate patsientide puhul tuleb kaaluda kliinilist jälgimist.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* parasetamooli O-glükuronisatsiooni Ki väärtusega 58,5 mikromooli/l. Sellist inhibitsiooni ei ole 400 mg imatiniibi ja 1000 mg parasetamooli manustamise järgselt *in vivo* uuritud. Imatiniibi ja parasetamooli suuremaid annuseid ei ole uuritud.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik parasetamooli ja imatiniibi suurte annuste samaaegsel kasutamisel.

Türeoidektoomia läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini ekspositsioon plasmas väheneda (vt lõik 4.4). Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik. Selle täheldatud koostoime mehhanism ei ole praeguseks siiski selge.

Ph+ ägeda lümfoidse leukeemia (ALL) patsientide puhul on imatiniibi ja kemoterapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoterapia koostoimeid ei ole küllaldaselt kirjeldatud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nt hepatotoksilisus, müelosuppressioon jt võivad suureneda ning on andmeid, et imatiniibi samaaegne kasutamine koos L-asparaginaasiga võib olla seotud hepatotoksilisuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu nõuab imatiniibi kasutamine kombinatsioonravis erilist ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 15 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist imatiniibiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansetest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3) ja võimalik risk lootele ei ole teada. Imatiniibi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Raseduse ajal kasutamise korral tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Andmed imatiniibi eritumisest rinnapiima on puudulikud. Kahe imetava naisega tehtud uuringust selgus, et nii imatiniib kui ka selle aktiivne metaboliit võivad erituda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil uuritud ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat jaotumist piimas. Arvestades imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning imiku poolt tarvitavat maksimaalset piima kogust ööpäevas, oleks koguekspositsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annusega seotud mõju imikule ei ole teada, siis ei tohi imatiniibi kasutada naised ravi ajal ja vähemalt 15 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist last rinnaga toita.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ilmnenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele, kuigi mõju reproduktiivsuse näitajatele täheldati (vt lõik 5.3). Imatiniibi saanud patsientidega ning imatiniibi mõju

kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole uuringuid läbi viidud. Imatiniibravil patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast, peaksid konsulteerima oma arstiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et neil võib imatiniibravi ajal esineda kõrvaltoimeid, nagu pearinglus, hägune nägemine või unisus. Seetõttu soovitatakse autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid, mis muudavad kõrvaltoimete põhjuslikkuse hindamise raskeks seoses põhihaigusega seotud sümptomite varieeruvuse, selle haiguse progresseerumise ja paljude ravimite samaaegse manustamisega.

KML kliinilistes uuringutes lõpetati ravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 2,4% esmase diagnoosiga patsientidest, 4% hilises kroonilises faasis patsientidest, kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4% aktseleratsioonifaasis patsientidest pärast interferoonravi ebaõnnestumist ja 5% blastses kriisis patsientidest pärast interferoonravi ebaõnnestumist. GIST korral lõpetati uuringuravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 4% patsientidest.

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul sarnased, välja arvatud kaks erandit. KML patsientidel täheldati müelosupressiooni sagedamini kui GIST patsientidel, mis tõenäoliselt on tingitud põhihaiguse eripärasest. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) (CTC järgi) III/IV astme seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesid verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksude allikaks võisid olla seedetraktis paiknevad kasvajakud (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla tõsised ja mõnikord lõppeda surmaga. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja nahalööve. Pindmisi turseid täheldati kõigis uuringutes sageli ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate võtete või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (ALL) patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoteraapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Tuleb arvestada, et ohutusalane andmebaas kasutamist Ph+ALL-ga lastel on piiratud, samas senimaani raporteeritud kõrvaltoimed on sama tüüpi nagu täiskasvanute omad. Ph+ALL-ga laste ohutusandmebaas on väga piiratud, kuid uusi ohusignaale senimaani ei ole tuvastatud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid, nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kehakaalu tõus koos pindmiste tursetega või ilma nendeta, võib üheskoos kirjeldada kui “vedelikupeetust”. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida imatiniibi ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu asjakohase toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud nähtudest olla tõsised või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid kompleksse kliinilise anamneesiga pleuraefusiooni, südame paispuudulikkuse ja neerupuudulikkuse tagajärjel. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalaseid leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida registreeriti sagedamini kui üksikjuhtudena, on esitatud järgnevalt organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmise kokkuleppe kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud sageduse järjekorras, kõige sagedasemad eespool.

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüngiit, pneumoonia ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage</i>	Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt</i>	Trombotsütopeenia, lümfopenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv</i>	Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv</i>	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	Peavalu ²
<i>Sage</i>	Pearinglus, paresteesiad, maitsetundlikkuse häired, hüpesteesia
<i>Aeg-ajalt</i>	Migreen, unisus, süngoop, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv</i>	Koljusisese rõhu tõus, krambid, nägemisnärv neuriiit
<i>Teadmata</i>	Ajuturse*
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	Silmalau turse, suurenenud pisaravool, konjunktiivi verejooks, konjunktiiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakoopa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, makula turse
<i>Harv</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata</i>	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmislangus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Südameklappimine, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv</i>	Arütmia, kodade virvendus, südameseiskus, südamelihase infarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*

Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage</i>	Nahaõhetus, verejooks
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired (külmatunne), hüpotensioon, Raynaud' fenomen
<i>Teadmata</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage</i>	Düspnoe, ninaverejooks, kõha
<i>Aeg-ajalt</i>	Pleura efusioon ⁵ , neelu- ja kõripiirkonna valu, farüngiit
<i>Harv</i>	Pleuriitiline valu, kopsufibroos, pulmonaalne hüpertensioon, kopsuverejooks
<i>Teadmata</i>	Äge hingamispuudulikkus ¹¹ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandid, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhatised, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, heiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv</i>	Koliit, iileus, põletikuline soolehaigus
<i>Teadmata</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi piirkonna vaskulaarne ekstaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv</i>	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage</i>	Nahasügelus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsiooni reaktsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Pustuloosne lööve, verevalumid, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliativne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Lihasspasmid ja -krambid, skeletilihaste valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu ¹⁰
<i>Sage</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt</i>	Liigeste ja lihaste kangus
<i>Harv</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomüolüüs/müopaatia
<i>Teadmata</i>	Avaskulaarne luunekroos/puusaluu nekroos*, kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Neerude valu, hematuuria, äge neerupuudulikkus, saenenud urineerimine
<i>Teadmata</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalfunktsiooni häire, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse

<i>Harv</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	Vedelikupeetus ja tursed, jõuetus
<i>Sage</i>	Nõrkus, palavik, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt</i>	Valu rindkeres, üldine halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt</i>	Kreatiiniisisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres
<i>Harv</i>	Amülaasi aktiivsuse tõus veres

* Nendest imatiniibi kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad spontaansed kõrvaltoimeteatist ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

- 1 Pneumooniat registreeriti kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
- 2 Peavalu esines kõige sagedamini GIST patsientidel.
- 3 Südame häireid, sh südame paispuudulikkust täheldati patsient-aasta kohta sagedamini transformeerunud KML patsientidel võrreldes kroonilise KML patsientidega.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST patsientidel ja verejooks (verevalum, hemorraagia) GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleura efusiooni registreeriti sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel võrreldes kroonilise KML patsientidega.
- 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.
- 8 Registreeritud on mõned surmaga lõppenud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhud.
- 9 Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibi ravi ajal või pärast ravi lõppu skeletilihaste valu.
- 10 Skeletilihaste valu ja sellega seotud nähtusid täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega.
- 11 Surmaga lõppenud juhtusid on registreeritud kaugelearenenud haiguse, raskete infektsioonide, raske neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

KML puhul on kõigis uuringutes järjepidevalt täheldatud tsütopeeniaid, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat ja oletatakse, et suuremate, ≥ 750 mg annuste kasutamisel (I faasi uuring) sagedamini. Samas oli tsütopeeniade ilmumine selgelt seotud ka haiguse staadiumiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli 4 kuni 6 korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi ajal (neutropeenia ja trombotsütopeenia esinesid vastavalt 59...64% ja 44...63% patsientidest) võrreldes esmakordselt diagnoositud KML kroonilises faasis patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis KML korral täheldati IV astme neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$) vastavalt 3,6% ja $< 1%$ patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide kestuse mediaan oli tavaliselt vastavalt 2 kuni 3 nädalat ja 3 kuni 4 nädalat. Neid nähtusid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamise või imatiniibravi katkestamisega, aga harvadel juhtudel võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML-ga lastel täheldati kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt ilmnevad need esimeste ravikuude jooksul.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST patsientidega tehtud uuringus registreeriti III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasestest verejooksudega. III ja IV astme neutropeeniat täheldati vastavalt

7,5% ja 2,7% patsientidest ning III astme trombotsütopeeniat 0,7% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei tekkinud IV astme trombotsütopeeniat. Leukotsüütide ja neutrofiilide arvu langus tekkis peamiselt ravi esimese kuue nädala jooksul ja pärast seda püüsid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

KML patsientidel täheldati transaminaaside aktiivsuse (<5%) või bilirubiini (<1%) taseme tugevat tõusu ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu lõpetati ravi vähem kui 1% KML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALT (alaniinaminotransferaas) aktiivsuse tõusu ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaataminotransferaas) aktiivsuse tõusu. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

Esinenud on ka tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul lõppesid surmaga, sealhulgas ühel patsiendil, kes sai suure annusena parasetamooli.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsioonist on teatatud seoses BCR-ABL-i TKI-dega. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on registreeritud üksikud imatiniibi üleannustamise juhud. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul registreeritud tulemuseks kas "paranenud" või "tervenenud". Erinevate annusevahemike korral kirjeldatud nähud on järgmised.

Täiskasvanud

1200...1600 mg (kestusega vahemikus 1...10 päeva): iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, nahalööve, erüteem, tursed, jõuetus, lihasspasmid, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, kõhuvalu, peavalu, söögiisu vähenemine.

1800...3200 mg (kuni 3200 mg ööpäevas 6 päeva jooksul): nõrkus, lihasvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse tõus, bilirubiinisisalduse suurenemine, seedetrakti valu.

6400 mg (ühekordse annusena): kirjanduses on andmed ühe juhu kohta ühel patsiendil, kellel tekkisid iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

8...10 g (ühekordse annusena): kirjeldatud on oksendamist ja seedetrakti valu.

Lapsed

Ühel 3-aastasel poisil, kes sai ühekordse annusena 400 mg, tekkisid oksendamine, kõhulahtisus ja isutus, ning ühel teisel 3-aastasel poisil, kes sai ühekordse annusena 980 mg, tekkisid valgeverelibledede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid
ATC-kood: L01EA01

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt nii Bcr-Abl türosiinkinaasi (TK) aktiivsust kui ka mitmeid TK retseptoreid: c-Kit proto-onkogeeni poolt kodeeritud tüviraku faktori (SCF) retseptor Kit, diskoidiini domeeni retseptorid (DDR1 ja DDR2), kolooniaid stimuleeriva faktori retseptor (CSF-1R) ja trombotsüütide kasvuteguri retseptorid alfa ja beeta (PDGFR-alfa ja PDGFR-beeta). Imatiniib võib samuti pärssida nende retseptorite kinaaside poolt vahendatud rakulisi protsesse.

Farmakodünaamilised toimed

Imatiniib on proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt nii BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. See ühend pärssis valikuliselt proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi nii BCR-ABL-positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML- i ja ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvajakarakke kasutataval *in vivo* loomudelitel avaldab see ühend üksi kasutatuna kasvajakavastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidelt pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-R-i, tüviraku faktori (SCF) ja c-Kit retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ning pärsib PDGF-i ja SCF-i vahendusel toimuvaid rakulisi protsesse. *In vitro* pärsib imatiniib proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) rakkudes, millel esineb aktiveeriv *kit* mutatsioon. Erinevate partnerproteiinide liitumise tagajärjel toimuv PDGF-i retseptori või Abl proteiini türosiinkinaasi konstitutiivne aktivatsioon või PDGF-i konstitutiivne produktsioon on seotud MDS/MPD, HES/KEL-i ja PDFS-i patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR-i ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

Kroonilise müeloidse leukeemia kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, ei ole tehtud kontrollrühmaga uuringuid, mis näitaksid kliinilist kasu, nagu haigusega seotud sümptomite või elulemuse paranemine.

Läbi on viidud kolm suurt rahvusvahelist avatud kontrollgrupita II faasi uuringut Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) kaugelearenenud, blastses kriisis või aktseleeratsiooni faasis KML patsientidel, teiste Ph+ leukeemiatega patsientidel või kroonilises staadiumis, kuid eelnevalt ebaõnnestunud α -interferoonraviga KML patsientidel. Üks suur avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud III faasi uuring on tehtud äsja diagnoositud Ph+ KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi uuringus ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

Kõigis kliinilistes uuringutes olid 38...40% patsientidest ≥ 60 -aastased ja 10...12% patsientidest olid ≥ 70 -aastased.

Krooniline staadium, äsja diagnoositud. Selles III faasi uuringus täiskasvanud patsientidel võrreldi imatiniibi monoterapiat α -interferooni (IFN) ja tsütarabiini (Ara-C) kombinatsiooniga. Patsiendid, kellel puudus ravivastus (täieliku hematoloogilise ravivastuse puudumine kuue kuu möödudes, leukotsüütide arvu suurenemine, olulise tsütogeneetilise ravivastuse puudumine 24 kuu möödudes), kellel ravivastus kadus (täieliku hematoloogilise ravivastuse või olulise tsütogeneetilise ravivastuse kadu) või kellel arenes raske ravitalumatus, võidi üle viia alternatiivsesse ravirühma. Imatiniibi rühmas raviti patsiente annusega 400 mg ööpäevas. IFNi rühmas raviti patsiente IFNi sihtannusega 5 MRÜ/m² ööpäevas subkutaanselt kombinatsioonis subkutaanse Ara-C annusega 20 mg/m² ööpäevas 10 päeva kuus.

Kokku randomiseeriti 1106 patsienti, 553 kumbagi rühma. Rühmad olid esialgsete näitajate põhjal hästi tasakaalus. Keskmine vanus oli 51 aastat (vahemik 18...70 aastat), kusjuures 21,9% patsientidest olid 60-aastased ja vanemad. Mehi oli 59% ja naisi 41%; valgeid oli 89,9% ja mustanahalisi 4,7%. Seitse aastat pärast viimase patsiendi uuringusse värbamist oli esmavaliku ravi keskmine kestus 82 ja 8 kuud vastavalt imatiniibi ja IFNi rühmas. Teisese valiku imatiniibi ravi keskmine kestus oli 64 kuud. Esmavaliku imatiniibi ravi saavatel patsientidel oli keskmine ööpäevane annus üldjuhul 406±76 mg. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus. Progresseerumine defineeriti kui ükskõik milline järgmistest sündmustest: progresseerumine aktseleeratsioonifaasi või blastsesse kriisi, surm, täieliku hematoloogilise ravivastuse või olulise tsütogeneetilise ravivastuse kadu või suurenenud leukotsüütide arv patsientidel, kellel ei saavutatud täielikku hematoloogilist ravivastust asjakohasest ravist hoolimata. Oluline tsütogeneetiline ravivastus, hematoloogiline ravivastus, molekulaarne ravivastus (minimaalse residuaalhaiguse hindamine), ajavahemik aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisini ja elulemus olid peamised teisese tulemusnäitajad. Tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Ravivastus äsja diagnoositud KML uuringus (84 kuu andmed)

(Parim reaktsioon)	Imatiniib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematoloogiline ravivastus		
Täielik hematoloogiline ravivastus n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Tsütogeneetiline ravivastus		
Oluline ravivastus n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Täielik tsütogeneetiline ravivastus CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline ravivastus CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulaarne ravivastus**		
Oluline ravivastus 12.kuuks (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Oluline ravivastus 24.kuuks (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Oluline ravivastus 84.kuuks (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer'i täpne test		
** molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetest		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥ 4 nädalat):		
Leukotsüütide arv < 10 x 10 ⁹ /l, trombotsüüte < 450 x 10 ⁹ /l, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres < 5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile < 20%, puudub ekstramedullaarne haigus		
Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%), vähene (36...65%) või minimaalne (66...95%). Oluline ravivastus (0...35%) hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse.		
Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: Bcr-Ab1 transkriptide arvu ≥3 logaritmiline vähenemine perifeerses veres võrrelduna algväärtusega (mõõdetud reaalaajas kvantitatiivse pöördtranskriptaasi PCR meetodil).		

Täieliku hematoloogilise ravivastuse, olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja täieliku tsütogeneetilise ravivastuse sagedused esmavaliku ravi puhul leiti Kaplan-Meieri hinnangfunktsiooni kasutades, mille puhul ravivastuse puudumised tsenseeriti viimase läbivaatuse kuupäeval. Seda hinnangfunktsiooni kasutades saadud kumulatiivsed ravivastuse sagedused esmavaliku imatiniibi ravi puhul vahemikus 12 kuni 84 kuud paranesid järgmiselt: täielik hematoloogiline ravivastus vastavalt 96,4% ning 98,4% ja täielik tsütoloogiline ravivastus vastavalt 69,5% ning 87,2%.

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati imatiniibi rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37

(6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi, 31 (5,6%) juhul olulise tsütogeneetilise ravivastuse kaoga, 15 (2,7%) juhul täieliku hematoloogilise ravivastuse kaoga või leukotsüütide arvu suurenemisega ning 10 (1,8%) juhul KML'ga mitteseotud surmadega. IFN+Ara-C rühmas täheldati aga 165 (29,8%) progresseerumise juhtu, millest 130 ilmsid esmavaliku IFN+Ara-C ravi ajal.

Patsientide osa, kelle haigus ei progresseerunud 84 kuu möödudes aktseleeratsioonifaasi või blastsesse kriisi, oli imatiniibi rühmas oluliselt kõrgem kui IFNi rühmas (92,5% versus 85,1%, $p < 0,001$). Aktseleeratsioonifaasi või blastsesse kriisi progresseerumise aastane määr vähenes ajas ning oli neljandal ja viiendal aastal vähem kui 1%. Progressioonivaba elulemus 84 kuu möödudes oli 81,2% imatiniibi rühmas ja 60,6% kontrollrühmas ($p < 0,001$). Imatiniibi kasutamisel vähenes progresseerumise aastane määr ajas ka kõigil teistel juhtudel.

Imatiniibi ja IFN+Ara-C rühmas suri kokku vastavalt 71 (12,8%) ja 85 (15,4%) patsienti. 84 kuu möödudes oli hinnatud üldine elulemus vastavalt 86,4% (83, 90) vs. 83,3% (80, 87) randomiseeritud imatiniibi ja IFN+Ara-C rühmas ($p = 0,073$, logaritmiline astaktest). Tulemusnäitajat – haiguse progresseerumiseni kuluvat aega – mõjutab oluliselt suur IFN+Ara-C ravilt imatiniibi ravile üleviimise sagedus. Imatiniibi ravi toimet elulemusele kroonilises faasis, äsja diagnoositud KML puhul on täiendavalt uuritud ülaltoodud imatiniibi andmete retrospektiivses analüüsis koos esmaste andmetega ühest teisest III faasi uuringust, kus IFN+Ara-C ($n = 325$) kasutati samasuguse skeemi alusel. Selles retrospektiivses analüüsis demonstreeriti imatiniibi paremust IFN+Ara-C ees üldise elulemuse suhtes ($p < 0,001$); 42 kuu jooksul suri 47 (8,5%) imatiniibi patsienti ja 63 (19,4%) IFN+Ara-C patsienti.

Tsütogeneetilise ravivastuse ja molekulaarse ravivastuse määral oli ilmne toime pikaajalistele ravitulemustele imatiniibi ravi saanud patsientidel. 84. kuuks ei olnud aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi progresseerunud 96% (93%) patsientidest, kes olid 12. kuuks saavutanud täieliku (osalise) tsütogeneetilise ravivastuse, ning ainult 81% patsientidest, kellel puudus 84. kuululine tsütogeneetiline ravivastus ($p < 0,001$ üldiselt, $p = 0,25$ võrreldes täielikku ja osalist tsütogeneetilist ravivastust). Patsientidel, kellel esines täielik Bcr-Abl transkriptide arvu vähemalt 3-logaritmiline vähenemine pärast 12-kuulist ravi, oli 99% tõenäosus jääda 84 kuuks aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi progressioonivabaks. Samasugused tulemused saadi ka 18 kuu andmete analüüsil.

Annuse suurendamine oli selles uuringus lubatud annuselt 400 mg ööpäevas kuni 600 mg ööpäevas, seejärel 600 mg ööpäevas kuni 800 mg ööpäevas. Pärast 42 kuulist jälgimist leidis 11 patsiendil kinnitust tsütogeneetilise ravivastuse kadumine (nelja nädala jooksul). Nendest 11-st patsiendist neljal suurendati annust 800 mg-ni ööpäevas, nendest kaks saavutasid uuesti tsütogeneetilise ravivastuse (üks osalise ja teine täieliku, hiljem ka molekulaarse ravivastuse). Annust ei suurendatud 7 patsiendil ning neist ainult ühel taastus tsütogeneetiline ravivastus. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem nendel 40 patsiendil, kellel annust suurendati 800 mg-ni ööpäevas võrrelduna patsientide populatsiooniga enne annuse suurendamist ($n = 551$). Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid gastrointestinaalsed hemorraagiad, konjunktiviit ja transaminaaside või bilirubiini taseme tõus. Teised kõrvaltoimed esinesid kas sama või väiksema sagedusega.

Krooniline staadium, interferoonravi ebaõnnestumine. 532 täiskasvanud patsiendil alustati ravi annusega 400 mg. Patsiendid jaotusid kolme peamisse rühma: hematoloogiline ebaõnnestumine (29%), tsütogeneetiline ebaõnnestumine (35%) või interferooni talumatuse (36%). Patsiendid olid eelnevalt saanud keskmiselt 14 kuud (mediaan) IFNi ravi annustega $\geq 25 \times 10^6$ RÜ nädalas ja olid kõik hilises kroonilises staadiumis; diagnoosist oli möödunud keskmiselt 32 kuud. Uuringu esmane tulemusväljund oli oluline tsütogeneetiline ravivastus (täielik pluss osaline ravivastus, 0 kuni 35% Ph+ metafaase luuüdis).

Selles uuringus saavutas 65% patsientidest olulise tsütogeneetilise ravivastuse, mis 53%-l patsientidest oli täielik (kinnitunud 43%) (tabel 3). Täielik hematoloogiline ravivastus saavutati 95%-l patsientidest.

Aktseleeratsioonifaas. Osales 235 täiskasvanud patsienti KML aktseleeratsioonifaasis. Esimesed 77 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada

suuremaid annuseid ning ülejäänud 158 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline ravivastus, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise ravivastusena, leukeemia tunnuste puudumisena (st blastid kadunud luuüdist ja verest, kuid ilma täieliku perifeerse vere normaliseerumiseta nagu täieliku reaktsiooni puhul) või KML kroonilise faasi taastumisena. Kinnitunud hematoloogiline ravivastus saavutati 71,5% patsientidel (tabel 3). Oluline oli, et 27,7% patsientidest saavutasid ka olulise tsütogeneetilise ravivastuse, mis oli täielik 20,4% patsientidel (kinnitus 16% patsientidest). Annusega 600 mg ravitud patsientide progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus olid hinnanguliselt keskmiselt vastavalt 22,9 ja 42,5 kuud.

Müeloidne blastne kriis. Kaasati 260 müeloidses blastses kriisis patsienti. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisi raviks („eelnevalt ravitud patsiendid“) ja 165 (63%) ei olnud ravi saanud („ravimata patsiendid“). Esimesed 37 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel uuringuplaani muudeti, et saaks kasutada suuremaid annuseid ja ülejäänud 223 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli hematoloogilise ravivastuse määr, mis registreeriti kas täieliku hematoloogilise ravivastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena (kasutati samu kriteeriume nagu aktseleeratsioonifaasi uuringus). Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise ravivastuse (36% eelnevalt ravimata patsientidest ja 22% ravitud patsientidest). Ravivastuse määr oli samuti kõrgem patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%, $p=0,0220$). Käesolevalt on hinnanguline elulemuse mediaan eelnevalt ravimata patsientidel ja ravitud patsientidel vastavalt 7,7 kuud ja 4,7 kuud.

Lümfoidne blastne kriis. I faasi uuringutesse kaasati piiratud hulk patsiente ($n=10$). Hematoloogilise ravivastuse määr oli 70% ja kestus 2...3 kuud.

Tabel 3. Ravivastus täiskasvanutel KML uuringutes

	Uuring 0110 37 kuu andmed Krooniline staadium, IFN ebaõnnestumine ($n=532$)	Uuring 0109 40,5 kuu andmed Aktseleeratsioonifaas ($n=235$)	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis ($n=260$)
Patsientide % (CI _{95%})			
Hematoloogiline ravivastus ¹	95% (92,3...96,3)	71% (65,3...77,2)	31% (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	95%	42%	8%
Leukeemia tunnuste puudumine	Ei ole kohaldatav	12%	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	Ei ole kohaldatav	17%	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ²	65% (61,2...69,5)	28% (22,0...33,9)	15% (11,2...20,4)
Täielik	53%	20%	7%
(Kinnitatud ³) [95% CI]	(43%) [38,6...47,2]	(16%) [11,3...21,0]	(2%) [0,6...4,4]
Osaline	12%	7%	8%
<p>¹Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥ 4 nädalat): Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$, trombotsüüte $< 450 \times 10^9/l$, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres $< 5\%$, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile $< 20\%$, puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste $< 5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus] Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ (ainult 0102 ja 0109) Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste $< 15\%$, blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres $< 30\%$, perifeerses veres basofiile $< 20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed</p>			

haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).

²Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid:

Oluline ravivastus hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%)

³Täielik tsütogeneetiline ravivastus kinnitunud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut.

Lapsed. annuse suurendamise I faasi uuringusse kaasati kokku 26 alla 18-aastast last, kellel oli kas kroonilises faasis KML (n=11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n=15). See populatsioon koosnes varem olulisel määral ravitud patsientidest – 46% neist olid läbi teinud eelneva luuüdi siirdamise ja 73% olid saanud eelnevat kemoterapiat mitme ravimiga. Patsientidele manustati imatiniibi annustena 260 mg/m² ööpäevas (n=5), 340 mg/m² ööpäevas (n=9), 440 mg/m² ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m² ööpäevas (n=5). Üheksast kroonilises faasis KML-ga patsiendist, kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti; olulise tsütogeneetilise ravivastuse (MCyR) määr oli 77%.

Avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringusse kaasati kokku 51 esmakordse kroonilises faasis KML diagnoosiga varem ravimata last. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma ravikatkestuseta, kui puudusid toksilised toimed, mille tõttu oluks vajalik annuse vähendamine. Imatiniibravi vallandab esmakordse KML diagnoosiga lastel kiire ravivastuse, pärast 8-nädalast ravi oli täieliku hematoloogilise ravivastuse määr 78%. Täieliku hematoloogilise ravivastuse kõrge määraga kaasnes ka täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR) väljakujunemine 65% juhtudest, mis on võrreldav täiskasvanutel täheldatud tulemustega. Lisaks saavutati 81% olulise tsütogeneetilise ravivastusega (MCyR) patsientide seas osaline tsütogeneetiline ravivastus (PCyR) 16% patsientidest. Enamikul patsientidest, kellel saavutati täielik tsütogeneetiline ravivastus, ilmnes see 3. kuni 10. ravikuu vahel ja Kaplan-Meier'i hinnanguline mediaan oli 5,6 kuud.

Ph+ ALL-i kliinilised uuringud

Äsja diagnoositud Ph+ ALL: Kontrollitud uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioonkemoterapiaga 55-l äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapiaga korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapiaga puhul (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Kui ravi imatiniibiga kasutati patsientidel, kes ei reageerinud üldse või reageerisid kemoterapiale vähesel määral, saavutasid 9 patsienti (81,8%) 11-st täieliku hematoloogilise ravivastuse. See kliinilise efektiivsuse näitaja oli seotud BCR-ABL-i transkriptide ulatuslikuma vähenemisega imatiniibiga ravitud patsientidel kui kemoterapiarühmas pärast 2 nädalat kestnud ravi (p = 0,02). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoterapiat (vt tabel 4) ning 8. nädalal oli BCR-ABL-i transkriptide tase mõlemas rühmas ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusvaba elulemuse ega üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse (p = 0,01) kui ka haigusvaba elulemuse osas (p = 0,02).

Tulemused, mis saadi neljas mittekontrollitud kliinilises uuringus (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) osalenud 211-lt äsja diagnoositud Ph+ ALL-iga patsiendilt, olid kooskõlas ülalkirjeldatud tulemustega. Imatiniib kombinatsioonis induktsioon-kemoterapiaga (vt tabel 4) viis täieliku hematoloogilise ravivastuse saavutamiseni 93% (147 patsienti 158 hinnatavast) patsientidest ning olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 90% (19 patsienti 21 hinnatavast) patsientidest. Täieliku molekulaarse ravivastuse saavutas 48% (49 patsienti 102 hinnatavast). Haigusvaba elulemus ja üldine elulemus ületasid konstantselt ühe aasta ja olid kõrgemad varasema kontrollrühma näitajatest (haigusvaba elulemus p < 0,001; üldine elulemus p < 0,0001) kahes uuringus (AJP01 ja AUS01).

Tabel 4. Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval; CP 200 mg/m ² i.v. 3., 4., 5. päeval; MTX 12 mg intratekaalselt, 1. päeval.
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 6. kuni 7. ja 13. kuni 16. päeval, VCR 1 mg i.v., 7. ja 14. päeval; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h) 7., 8., 14. ja 15. päeval; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) 1. päeval; Ara-C 60 mg/m ² i.v. 22. kuni 25. ja 29. kuni 32. päeval.
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h) 1. ja 15. päeval; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 20. päeval.
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 5. päeval; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 5. päeval
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v. 1. kuni 3. ja 15. kuni 16. päeval, VCR 2 mg koguannus i.v. 1., 8., 15. ja 22. päeval, CP 750 mg/m ² i.v. 1. ja 8. päeval, prednisoon 60 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 7. ja 15. kuni 21. päeval, IDA 9 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 28. päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval, Ara-C 40 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval, metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval.
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h) 1. kuni 4. päeval; mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. 3. kuni 5. päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1. päeval, metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt 1. päeval.
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, CP 200 mg/m ² i.v. 3...5 päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1. päeval.
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, VCR 2 mg i.v. 6., 13. ja 20. päeval, daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v. 6. kuni 7. ja 13. kuni 14. päeval.
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. ja 46. päeval, Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28. kuni.31., 35. kuni 38. ja 42. kuni 45. päeval, 6-MP 60 mg/m ² suukaudselt 26. kuni 46. päeval.
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, vindesiin 3 mg/m ² i.v. 1. päeval, MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval, etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4. kuni 5. päeval, Ara-C 2 × 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 5. päeval.
Uuring AJP01	
Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. päeval; daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 3. päeval, vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. ja 21. päeval, prednisoloon 60 mg/m ² päevas suukaudselt.
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga keemiaravi: kemoterapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2. kuni 3. päeval, kokku 4 tsüklit.
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. päeval, prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval.
Uuring AUS01	

Induktsioon-konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD raviskeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1. kuni 3. päeval, vinkristiin 2 mg i.v. 4. ja 11. päeval, doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. päeval, DEX 40 mg päevas 1. kuni 4. ja 11. kuni 14. päeval, vaheldumisi MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2. kuni 3. päeval (kokku 8 tsüklit).
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. kord kuus 13 kuu jooksul, prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeval kuus 13 kuu jooksul.
Kõik raviskeemid sisaldavad steroidide manustamist KNS-i profülaktikaks.	
Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfamiid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne	

Lapsed: Uuringusse I2301 (avatud, multitsentriline, järjestikuline kohort, mitterandomiseeritud III faasi uuring) kaasati kokku 93 Ph+ALL-ga last, täiskasvanut ja noorukit (vanuses 1 kuni 22 aastat), keda raviti imatiniibiga (340 mg/m² ööpäevas) induktsioonravi järgselt kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga. Imatiniibi manustati vahelduvalt 1 kuni 5 kohordile tõusva kestvusega ja varasema ravi alustamisega kohortide vahel; 1. kohort sai madalaimat ja 5 kohort sai kõrgeimat imatiniibi kogust (pikima kestvusega päevades imatiniibi igapäevane annustamine esimese kemoterapia kuuri ajal). Igapäevane imatiniibi manustamine varases ravifaasis kombinatsioonis kemoterapiaga 5. kohordi patsientidel (n=50) parandas 4 aasta juhtumivaba elulemust (EFS) võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga (n=120), kes said standardset kemoterapiat ilma samaaegse imatiniibita (69,6% vs 31,6% vastavalt). Eeldatav 4 aasta elulemus 5 kohordi patsientidel oli 83,6% vs 44,8% kontrollgrupis. 20-1 patsiendil 50-st (40%) 5 kohordi patsientidest teostati hematopoeetiline tüvirakkude siirdamine.

Tabel 5 Kemoterapia raviskeem kasutamisel kombinatsioonis imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonravi 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1...5 Ifosfamiid (1.8 g/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m ² /annus q3h, x 8/ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 6...15 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse IT Metotreksaat (vanusele kohandatud): ainult päeval 1 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 8, 15
Konsolidatsioonravi 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päeval 1 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päeval 1 ARA-C (3 g/m ² /annus q 12 h x 4, IV): päevadel 2 ja 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse
Reinduktsioonravi 1 (3 nädalat)	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 8, ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäevane boolus, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): päeval 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...7 ja 15...21

Intensiivravi 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): päeval 44
Reinduktsioonravi 2 (3 nädalat)	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäevane boolus, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): päeval 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivravi 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii:päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): päeval 44
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 1...4	MTX (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päeval 1 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii:päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 8...28 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 MESNA IV päevadel 29...33 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsükkel 5	Kraniaalkiiritus (Ainult rühm 5) 12 Gy 8 fraktsioonina kõigil patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Säilitusravi (8-nädalased tsükliid)	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...5; 29...33
Tsükliid 6...12	6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, IV = intravenoosne, SC = subkutaanne, IT = intratekaalne, PO = suukaudne, IM = intramuskulaarne, ARA-C = tsütarabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubitsiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, *E. Coli* L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG asparaginaas, MESNA = 2-merkaptotaan naatriumsulfonaat, iii = või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy = Grey

Uuring AIT07 oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud II/III faasi uuring, kus osales 128 patsienti (vanuses 1 kuni <18 aastat), kes said imatiniibi kombinatsioonis kemoterapiaga. Sellest uuringust pärinevad ohutusandmed on kooskõlas imatiniibi ohutusprofiiliga Ph+ ALL patsientidel.

Retsidiveeruv/refraktaarne Ph+ ALL. Kui imatiniibi kasutati monoterapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-iga patsientidel, saavutasid 411 uuritud 53 patsienti hematoloogilise ravivastuse 30% (9% täielik ravivastus) ja 23% olulise tsütogeneetilise ravivastuse. (Tuleb märkida, et 411 patsiendist 353 said ravi laiendatud juurdepääsuprogrammi alusel ilma, et oleks kogutud esmase ravivastuse andmeid). 411 retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-iga patsiendi seas jäi keskmine haiguse progresseerumiseni kulunud aeg vahemikku 2,6...3,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 401 uuritud patsiendi seas oli 4,9...9 kuud. Andmed olid samad täiendavas analüüsis, mis hõlmas patsiente vanuses 55 aastat ja vanemad.

MDS/MPD kliinilised uuringud

Imatiniibi kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollitud uuringuid ei ole. Avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL-i, Kit või PDGFR-i valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales seitse MDS/MPD-ga patsienti, keda raviti imatiniibi annusega 400 mg ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendist kolm saavutasid andmete analüüsi ajaks hematoloogilise ravivastuse (2 täieliku ja 1 osalise). Patsientide vanus oli 20...72 aastat.

Pikaajaliste ohutuse ja efektiivsuse andmete kogumiseks imatiniibi patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvavad PDGFR-β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 imatiniibi kasutanud patsiendi ööpäevane annuse mediaan oli 264 mg (vahemik: 100...400 mg) ning kestuse mediaan 7,2 aastat (vahemik 0,1...12,7 aastat). Vaatlusandmetel põhineva registri omaduste tõttu saadi hematoloogilise, tsütogeneetilise ja molekulaarse hindamise andmed vastavalt 22-lt, 9-lt ja 17-lt patsiendilt 23-st. Andmete konservatiivsel käsitlemisel, mille korral loeti andmete puudumist ravivastuse puudumiseks, täheldati 20/23 (87%) patsientidest täielikku hematoloogilist ravivastust, 9/23 (39,1%) täielikku tsütogeneetilist ravivastust ning 11/23 (47,8%) molekulaarset ravivastust. Kui ravivastuse määra arvutamisel võeti arvesse patsiente, kellel oli vähemalt üks valideeritud hindamine, olid täieliku hematoloogilise, täieliku tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse määrad vastavalt 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) ja 11/17 (64,7%).

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD-ga patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg imatiniibi ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümmel patsiendil tuvastati PDGFR-i geneetiline rekombinatsioon, neist 9 saavutasid täieliku ja 1 osalise hematoloogilise ravivastuse. Nende patsientide vanus oli vahemikus 2...79 aastat. Hilisemates publikatsioonides on täiendavaid teateid, et üheteistkümmest patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest jalgimisest. Need patsiendid said imatiniibi keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva...60 kuud).

Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liitranskriptid RT-PCR-i mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

MDS/MPD diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Neljas publikatsioonis kirjeldati viit MDS/MPD PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 3 kuud kuni 4 aastat ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 92,5...340 mg/m² ööpäevas. Kõikidel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, tsütogeneetiline ja/või kliiniline ravivastus.

HES/KEL-i kliinilised uuringud

Tehtud on üks avatud mitmekeskuseline II faasi kliiniline uuring (uuring B2225) hindamaks imatiniibi patsientide mitmekesises populatsioonis, kellel esineb eluohtlik haigus, mis on seotud Abl, Kit või PDGFR proteiini türosiinkinaasiga. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL-iga patsienti imatiniibiga annuses 100 mg kuni 1000 mg ööpäevas. Lisaks sellele on 35 publikatsioonis teateid 162 HES/KEL-iga patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117 patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivse HES-iga patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsel patsiendil saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis kuid (vahemik teatamise ajal ulatus ühest kuust kuni rohkem kui 44 kuuni). Hiljutistes publikatsioonides on teateid, et nendest 65 patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsete, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsete ja seedetrakti häirete osas.

HES/KEL-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kolmes publikatsioonis kirjeldati kolme HES ja KEL PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Kliinilised mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringud

Mitteopereeritava või metastaseerunud pahaloomuliste gastrointestinaalsete stromaaltuumoritega (GIST) patsientidel on tehtud üks II faasi avatud randomiseeritud kontrollrühmata rahvusvaheline uuring. Selles uuringus osales 147 patsienti, kes randomiseeriti rühmadesse ja said ravimit kas 400 mg või 600 mg suu kaudu üks kord ööpäevas kuni 36 kuu jooksul. Patsiendid olid vanuses 18...83 aastat ja neil oli patoloogiliselt diagnoositud Kit-positiivne pahaloomuline mitteopereeritav ja/või metastaseerunud GIST. Immunohistokeemia tehti Kit antikehadega (A-4502, küüliku polükloonaalne antiserum, 1: 100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) vastavalt analüüsile avidiin-biotiin-peroksüdaaskompleksi meetodiga pärast antigeeni võtmist.

Esmane tulemusnäitaja põhines objektiivsel ravivastusel. Kasvajad pidid olema mõõdetavad vähemalt haiguse ühe paikme osas ning vastuse iseloomustus põhines *Southwestern Oncology Groupi* (SWOG) kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

Parim ravivastus	Kõik annused (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Täielik ravivastus	1 (0,7)
Osaline ravivastus	98 (66,7)
Stabiilne haigus	23 (15,6)
Progresseeruv haigus	18 (12,2)
Ei ole hinnatav	5 (3,4)
Teadmata	2 (1,4)

Kahe annustamisrühma vahel puudusid erinevused. Oluline hulk patsiente, kellel vaheanalüüsi tegemise ajal oli haigus stabiilne, saavutasid osalise ravivastuse pikema ravi jooksul (keskmine jälgimisaeg 31 kuud). Keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 13 nädalat (95% CI 12...23). Keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni nendel, kes saavutasid ravivastuse oli 122 nädalat (95% CI 106...147), uuringu üldpopulatsioonis oli see 84 nädalat (95% CI 71...109). Keskmist elulemuse taset ei saavutatud. Pärast 36-kuulist jälgimist oli Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon 68%..

Kahes kliinilises uuringus (uuring B2222 ja rühmadevaheline uuring S0033) suurendati imatiniibi annust 800 mg-ni patsientidel, kellel haigus progresseerus annuste 400 mg ja 600 mg kasutamisel. Ööpäevast annust suurendati 800 mg-ni kokku 103 patsiendil. Nendest patsientidest saavutasid annuse suurendamise järel 6 osalise ravivastuse ja 21 haiguse stabiliseerumise, üldine kliiniline kasu oli 26%. Olemasolevate ohutusandmete kohaselt ei mõjuta imatiniibi ohutusprofiili annuse suurendamine 400 mg-lt või 600 mg-lt 800 mg-ni haigetel, kellel haigus progresseerub väiksemate annuste kasutamisel.

GIST-i adjuvantravi kliinilised uuringud

Adjuvantraviks kasutatuna uuriti imatiniibi mitmekeskuselises, topeltpimedas, pikaajalises, platseebokontrollitud III faasi uuringus (Z9001), kus osales 773 patsienti. Patsientide vanus jäi vahemikku 18...91 aastat. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli immunokeemilisel meetodil kindlaks tehtud Kit-valgu ekspressiooniga primaarse GIST-i histoloogiline diagnoos ja tuumori suurus ≥ 3 cm (maksimaalne mõõde) ning kellele oli 14...70 päeva enne uuringusse registreerimist tehtud primaarse GIST-i täielik resektsioon. Pärast primaarse GIST-i resektsiooni randomiseeriti patsiendid ühte kahest rühmast: imatiniib annuses 400 mg ööpäevas või vastav platseebo ühe aasta jooksul.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli retsidiivivaba elulemus (RVE), mida defineeriti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni retsidiivi või mis tahes põhjusel surma tekkimise kuupäevani.

Imatiniibii toimel pikenes oluliselt retsidiivivaba elulemus: imatiniibirühmas olid 75% patsientidest retsidiivivabad 38. kuul võrreldes 20 kuuga platseeborühmas [95% usaldusvahemikud vastavalt (30 – mittehinnatav); (14 – mittehinnatav); riskimäär = 0,398 (0,259...0,610), $p < 0,0001$]. Ühe aasta möödudes oli üldine RVE oluliselt parem imatiniibi (97,7%) kui platseebo puhul (82,3%), ($p < 0,0001$). Seega vähenes retsidiivi risk ligikaudu 89% võrreldes platseeboga [riskimäär = 0,113 (0,049...0,264)].

Esmase GIST-i operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: tuumori suurus, mitootiline indeks, tuumori lokaliseerimine. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 7 on toodud alarühma analüüside tulemused NIH-i (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide riiklik tervishoiuinstituut) ja AFIP-i (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude patoloogiainstituut) riski klassifikatsiooni kohaselt. Kasu ei täheldatud ei väikese ega ka väga väikese

riski rühmas. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

Tabel 7. Z9001 uuringu retsidiivivaba elulemuse analüüsi kokkuvõte NIH-i ja AFIP-i riski klassifikatsiooni põhjal

Riskikriteerium	Riskitase	Patsientide määr %	Juhtude arv / patsientide arv	Üldine riskisuhe (95% CI)*	RVE määr (%)	
					12 kuud	24 kuud
			imatiniib vs platseebo		imatiniib vs platseebo	imatiniib vs platseebo
NIH	Väike	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Keskmine	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Suur	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Väga väike	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Väike	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Mõõdukas	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Suur	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Täielik järelkontrolli periood; NE (*not estimable*) – ei ole hinnatav.

Teises mitmekeskuselises, avatud III faasi uuringus (SSG XVIII/AIO) võrreldi imatiniibi 400 mg ööpäevas 12-kuulist ravi ja 36-kuulist ravi patsientidel, kellel oli kirurgiliselt teostatud GIST-i osaline lõikus ja üks järgnevaist: kasvaja läbimõõt > 5 cm ja mitootiline lugem > 5/50 tugeva suurenduse vaateväljas (HPF); või kasvaja läbimõõt > 10 cm ja ükskõik milline mitootiline lugem või ükskõik millise suurusega kasvaja koos mitootilise lugemiga > 10/50 HPF või kasvaja, mis on levinud peritoneaalõõnde. Uuringus osalemiseks andsid nõusoleku ja randomiseeriti 397 patsienti (199 patsienti 12-kuulises rühmas ja 198 patsienti 36-kuulises rühmas), mediaanvanus oli 61 aastat (vahemikus 22 kuni 84 aastat). Jälgimisaja mediaan oli 54 kuud (randomiseerimisest kuni uuringu lõpuni), kogu jälgimise aeg oli 83 kuud esimese patsiendi randomiseerimisest kuni uuringu lõpuni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli retsidiivivaba elulemus (RVE), mida defineeriti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni retsidiivi või mis tahes põhjusel surma tekkimise kuupäevani.

Kolmkümmend kuus (36) kuud ravi imatiniibiga pikendas oluliselt RVE-d võrreldes 12-kuulise imatiniibraviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 (0,32, 0,65), $p < 0,0001$) (tabel 8, joonis 1).

Lisaks pikendas 36-kuuline imatiniibravi oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise imatiniibraviga [HR = 0,45 (0,22, 0,89), $p = 0,0187$] (tabel 8, joonis 2).

Pikem ravi kestus (> 36 kuud) võib hilisemate retsidiivide puhkemist edasi lükata; siiski ei ole selle leiu mõju üldisele elulemusele selge.

Surmade koguarv 12-kuulise ravi rühmas oli 25 ja 36-kuulise ravi rühmas 12.

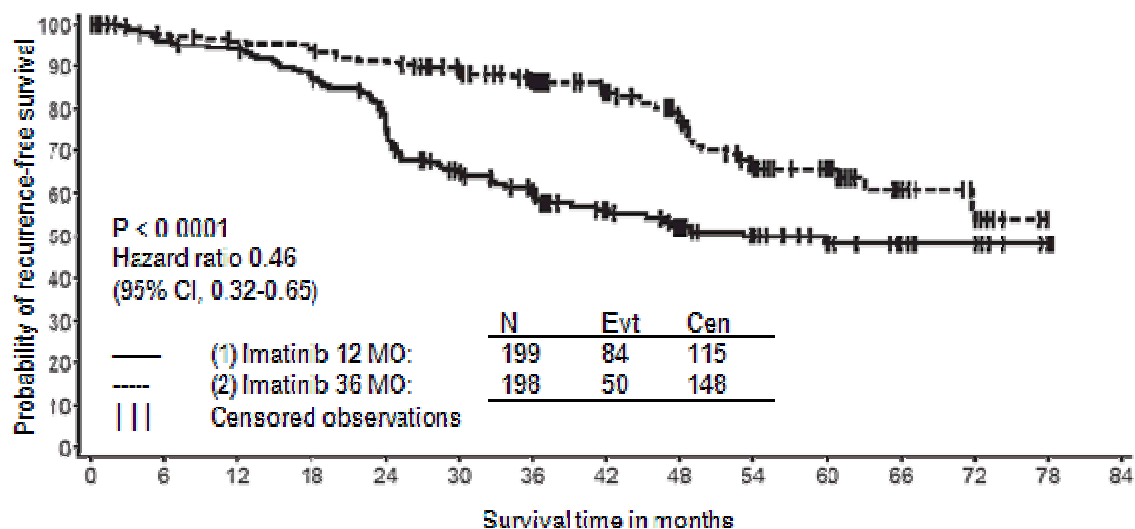
ITT analüüsis oli 36-kuuline ravi imatiniibiga tõhusam võrreldes 12-kuulise raviga, sealhulgas

arvestati kogu uuringu populatsiooni. Kavandatud uuringus, kus alarühmad olid jagatud mutatsiooni tüübi järgi, oli 36-kuulise ravi puhul patsientidel, kellel esines mutatsioon 11 eksonis, RVE HR 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Teiste vähem levinud mutatsioonide kohta ei saa teha järeldusi, sest kirjeldatud juhtumite arv on liiga väike.

Tabel 8. 12-kuuline ja 36-kuuline ravi imatiniibiga (uuring SSGXVIII/AIO)

	12-kuulise ravi rühm	36-kuulise ravi rühm
RVE	% (CI)	% (CI)
12 kuud	93,7 (89,2...96,4)	95,9 (91,9...97,9)
24 kuud	75,4 (68,6...81,0)	90,7 (85,6...94,0)
36 kuud	60,1 (52,5...66,9)	86,6 (80,8...90,8)
48 kuud	52,3 (44,0...59,8)	78,3 (70,8...84,1)
60 kuud	47,9 (39,0...56,3)	65,6 (56,1...73,4)
Elulemus		
36 kuud	94,0 (89,5...96,7)	96,3 (92,4...98,2)
48 kuud	87,9 (81,1...92,3)	95,6 (91,2...97,8)
60 kuud	81,7 (73,0...87,8)	92,0 (85,3...95,7)

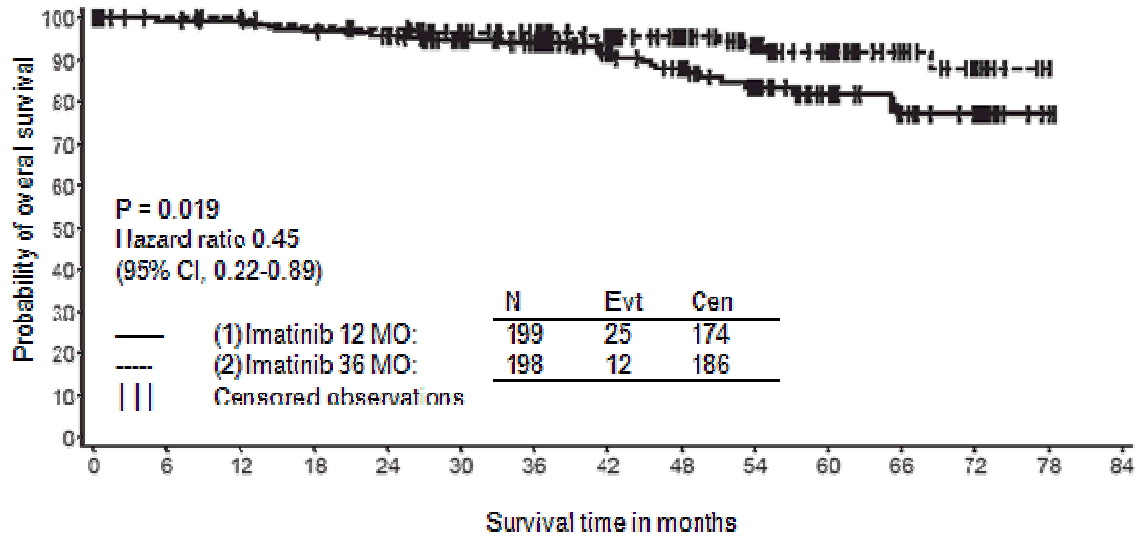
Joonis 1. Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsiidiivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioonis)



Riskirühm: sündmused

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

Joonis 2. Kaplan-Meieri hinnangud üldisele elulemusele (ITT populatsioon)



Riskirühm: sündmused

(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	

c-Kit-positiivse GIST-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Seitsmes publikatsioonis kirjeldati 17 GIST-iga (Kit ja PDGFR-i geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8...18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui ka metastaaside ravi korral annuses 300...800 mg ööpäevas. Enamikul pediaatrilistest GIST-iga patsientidest puudusid c-Kit või PDGFR-i mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

Kliinilised PDFS-i uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 PDFS-iga (*dermatofibrosarcoma protuberans*) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFS-iga patsiendid olid vanuses 23...75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFS-iga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Efektiivsuse põhinäitaja oli objektiivne ravivastus. Kaheteistkümnest uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest imatiniibiga ravitud PDFS-iga patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) imatiniibi ööpäevas. Viiel patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22:q13)] või selle geeniprodukt esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

PDFS-i diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kolmes publikatsioonis kirjeldati viit PDFS-iga ja PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400...520 mg/m² ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati osaline ja/või täielik ravivastus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imatiniibi farmakokineetika

Imatiniibi farmakokineetikat on hinnatud annuste vahemikus 25 kuni 1000 mg. Vereplasma farmakokineetilisi profiile analüüsiti 1. päeval ja kas 7. päeval või 28. päeval, milleks oli plasmas saavutatud tasakaalukontsentratsioon.

Imendumine

Imatiniibi keskmine absoluutne biosaadavus on 98%. Pärast suukaudset manustamist esinesid imatiniibi plasma AUC tasemetes suured patsientidevahelised erinevused. Rasvarikka toiduga manustamisel vähenes imatiniibi imendumiskiirus minimaalselt (C_{\max} vähenes 11% ja t_{\max} pikenes 1,5 tundi), AUC langes veidi (7,4%) võrreldes manustamisel tühja kõhuga seisundiga. Varasema seedetrakti operatsiooni mõju imatiniibi imendumisele ei ole uuritud.

Jaotumine

In vitro katsete põhjal seondus imatiniib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures plasmavalkudega ligikaudu 95% ulatuses, seondudes peamiselt albumiini ja happelise alfa glükoproteiiniga ning vähesel määral lipoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Peamine ringlev metaboliit on inimestel N-demetüleeritud piperasiinderivaat, millel on *in vitro* toimeainega sarnane aktiivsus. Ilmnes, et selle metaboliidi plasma AUC moodustas ainult 16% imatiniibi AUC-st. N-demetüleeritud metaboliidi seondumine plasmavalkudega sarnaneb toimeaine seondumisele.

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid ligikaudu 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ($AUC_{(0-48h)}$). Ülejäänud tsirkuleeriva radioaktiivsuse andsid mitmed vähemolulised metaboliidid.

In vitro uuringute tulemused näitasid, et CYP3A4 on peamine inimese P450 ensüüm, mis katalüüsib imatiniibi biotransformatsiooni. Võimalike samaaegselt manustatavate ravimite hulgas (atsetaminofeen, atsükloviir, allopurinool, amfoteritsiin, tsütarabiin, erütromütsiin, flukonasool, hüdroksüurea, norflokstsaiin, penitsilliin V) pärssisid ainult erütromütsiin (IC_{50} 50 mikromol) ja flukonasool (IC_{50} 118 mikromol) imatiniibi metabolismi kliiniliselt olulisel määral.

Ilmnes, et imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureerivaks inhibiitoriks. Ki väärtused inimese maksa mikroosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatiniibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid patsientidel on 2...4 mikromol/l, seega on võimalik samaaegselt manustatavate ravimite CYP2D6 ja/või CYP3A4/5 vahendusel toimuva metabolismi pärssimine. Imatiniib ei sekkunud 5-fluorouratsiili biotransformatsiooni, kuid pärssis paklitakseeli metabolismi CYP2C8 (Ki = 34,7 mikromol) konkureeriva inhibeerimise teel. See Ki väärtus on siiski oluliselt kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon patsientide plasmas, millest tulenevalt ei ole koostoimed imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga ootuspärased.

Eritumine

Pärast ^{14}C -märgistatud imatiniibi suukaudset manustamist leiti 7 päeva jooksul ligikaudu 81% annusest väljaheites (68% annusest) ja uriinis (13% annusest). Muutumatu eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites) ja ülejäänud eritus metaboliitidena.

Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli $t_{1/2}$ pärast suukaudset manustamist ligikaudu 18 tundi, mis lubab oletada, et üks kord ööpäevas manustamine on asjakohane. Imatiniibi manustamise korral annuste vahemikus 25...1000 mg suurenes keskmine AUC annuse suurendamisel lineaarselt ja annusega proportsionaalselt. Korduval annustamisel imatiniibi kineetika ei muutunud ja kumuleerumine oli tasakaalukontsentratsiooni puhul annustamisega üks kord ööpäevas 1,5...2,5-kordne.

Farmakokineetika seedetrakti stromaalse tuumoriga (GIST) patsientidel

GIST patsientidel oli tasakaalukontsentratsiooni ekspositsioon 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse (400 mg ööpäevas) kasutamise korral. GIST patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm muutujat (albumiin, leukotsüütide hulk ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide hulga suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Need seosed ei olnud siiski piisavalt väljendunud, et õigustada annuse kohandamist.

Selles patsientide populatsioonis võib maksametastaaside tagajärjel tekkida maksapuudulikkus ja metabolismi vähenemine.

Populatsiooni farmakokineetika

KML patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on vanuse mõju jaotusruumalale väike (suurenemine 12% üle 65-aastastel patsientidel). Seda muutust ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kehakaalu mõju imatiniibi kliirensile on selline, et 50 kg kaaluva patsiendi puhul on keskmine kliirens eeldatavalt 8,5 l/h, samas kui 100 kg kaaluval patsiendil suureneb kliirens kuni 11,8 l/h. Neid muutusi ei peeta piisavaks, et õigustada annuse kohandamist vastavalt kehakaalule. Sugu ei mõjuta imatiniibi kineetikat.

Farmakokineetika lastel ja noorukitel

Sarnaselt täiskasvanud patsientidele, imendus imatiniib nii I kui II faasi uuringutes pärast suukaudset manustamist kiiresti ka lastel. Lastel ja noorukitel saavutati annustega 260 ja 340 mg/m²/ööpäevas samasugune ekspositsioon nagu vastavalt 400 mg ja 600 mg annustega täiskasvanutel. Annusega 340 mg/m²/ööpäevas tehtud AUC₍₀₋₂₄₎ võrdlusest 8. ja 1. päeval ilmnes korduva üks kord ööpäevas manustamise korral 1,7-kordne kumulatsioon.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) lapspatsientide kokkuvõtliku populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal suureneb imatiniibi kliirens vastavalt kehapindalale. Pärast kehapindalast tuleneva mõju korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised näitajad, nagu vanus, kehakaal ja kehamassiindeks, imatiniibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju. Analüüs kinnitas, et imatiniibi ekspositsioon lapspatsientide hulgas, kes said 260 mg/m² üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 400 mg üks kord ööpäevas) või 340 mg/m² üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 600 mg üks kord ööpäevas), oli sarnane nagu täiskasvanud patsientidel, kes said imatiniibi 400 mg või 600 mg üks kord ööpäevas.

Organite funktsioonihäired

Imatiniib ja selle metaboliidid ei eritu olulisel määral neerude kaudu. Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel on täheldatud ravimi suuremat ekspositsiooni plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Suurenemine on ligikaudu 1,5-...2-kordne, vastates happelise alfa-glükoproteiini (millega imatiniib tugevalt seondub) sisalduse 1,5-kordsele suurenemisele plasmas. Imatiniibi vaba fraktsiooni kliirens on arvatavasti sarnane neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuna imatiniib eritub neerude kaudu vaid vähesel määral (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kuigi farmakokineetiliste uuringute tulemustest selgus, et eksisteerivad olulised patsientidevahelised erinevused, ei suurenenud imatiniibi keskmine ekspositsioon erineva raskusastmega maksafunktsiooni häirega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Imatiniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati rottidel, koertel, ahvidel ja küülikutel.

Korduva annustamisega toksilisuse uuringutes ilmnesid rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõduka raskusega hematoloogilised muutused ning rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlema liigi puhul täheldati kergelt kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini sisalduse kergelt langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. 2 nädalat ravi saanud koertel täheldati rasket toksilist toimet maksale, mis väljendus maksaensüümide aktiivsuse tõusu, hepatotsellulaarse nekroosi, sapiteede nekroosi ja sapiteede hüperplaasiana.

Kaks nädalat ravi saanud ahvidel ilmnes toksiline toime neerudele, mis väljendus koldelise mineralisatsiooni ning neerutuubulite laienemise ja tubulaarse nekroosina. Mitmetel loomad

nimetatutest täheldati vere urea (BUN) ja kreatiini tõusu. Rottidel täheldati 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekueteeli hüperplaasiat, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases ahvidega tehtud uuringus ei tuvastatud täheldatavate kõrvaltoimeteta taset (*no observed adverse effect level*, NOAEL) madalaima annusega 15 mg/kg, mis on ligikaudu üks kolmandik maksimaalsest soovitatavast 800 mg annusest inimeste jaoks, arvestades kehapindala. Ravi tagajärjel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olnud malaariainfektsioonid.

Imatiniibi ei peetud *in vitro* bakteriaalsete rakkude testi (Amesi testi), *in vitro* imetajate rakkude testi (hiire lümfoom) ja *in vivo* roti mikrotooma testi põhjal genotoksiliseks. Imatiniib avaldas *in vitro* imetajate rakkude testis (Hiina hamstri munasari) metaboolse aktivatsiooni tingimustes genotoksilist toimet klastogeensuse (kromosoomi aberratsioon). Kaks tootmisprotsessi vaheprodukti, mida leidub ka lõpptootes, on vastavalt Amesi testile mutageensed. Üks nimetatud vaheproduktidest andis positiivse tulemuse ka hiire lümfoomi testis.

Fertiilsuse uuringus manustati isastele rottidele ravimit 70 päeva jooksul enne paaritumist - nende testiste ja munandimanuste kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid 60 mg/kg annuse kasutamisel, mis vastab keha pindala aluseks võttes ligikaudu maksimaalsele kliinilisele annusele 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenud ≤ 20 mg/kg annuste kasutamisel. Koertel täheldati samuti kergelt kuni mõõdukat spermatogeneesi vähenemist ≥ 30 mg/kg suukaudsete annuste kasutamisel. Kui emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, siis toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenud. 60 mg/kg annuse kasutamise korral tekkis emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kaotus ning elusloodete arvu vähenemine. Seda ei täheldatud ≤ 20 mg/kg annuste kasutamisel.

Rottidega tehtud suukaudse manustamise pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, kus ravimit manustati annusena 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annusega keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning veidi vähenes nende pesakondade arv, kes saavutasid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumid. F₁ järglaste fertiilsus ei muutunud, samas kui 45 mg/kg ööpäevase annuse kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Täheldatava toimeta tase (*no observed effect level*, NOEL) nii emasloomade kui F1 põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast 800 mg annusest).

Organogeneesi ajal manustatuna avaldas imatiniib rottidele teratogeenset toimet ≥ 100 mg/kg annuste korral, mis on kehapindala aluseks võttes ligikaudu võrdne maksimaalse kliinilise 800 mg ööpäevase annusega. Teratogeensete toimete hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedamine ja parietaalsete luude puudumine. Selliseid toimeid ei täheldatud ≤ 30 mg/kg annuste kasutamisel.

Uusi sihtorganeid ei leitud noortel rottidel läbiviidud toksilisuse uuringus (10. kuni 70. päev pärast sündi), mille eesmärgiks oli avastada uusi sihtorganeid täiskasvanud rottidel. Noorte rottide toksilisuse uuringus täheldati toimet kasvule, tupe arenemisele ja eesnaha eraldumisele ligikaudu 0,3- kuni 2-kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m². Lisaks täheldati noortel rottidel suuremust (pesast võõrutamise ajal) ligikaudu 2-kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m².

Rottidega tehtud 2-aastases kartsinogeensuse uuringus kaasnes imatiniibi 15, 30 ja 60 mg/kg ööpäevaste annustega statistiliselt oluline eluea vähenemine isasloomadel annusega 60 mg/kg/ööpäevas ja emasloomadel annusega ≥ 30 mg/kg/ööpäevas. Histopatoloogilises uuringus tuvastati peamiste surmapõhjustena kardiomiopaatiat (mõlemast soost loomadel), kroonilist

progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja preputsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoriaalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnäärmed, neerupealised ja mao mitteglandulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoriaalnäärmete papilloome/kartsinoome leiti 30 mg/kg ja suuremate ööpäevaste annuste puhul, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimestel vastavalt 400 mg ööpäevase annuse või 800 mg ööpäevase annuse kasutamisel ja vastab lastel 0,4 kordsele ööpäevasele ekspositsioonile (AUC põhjal) 340 mg/m² ööpäevase annuse kasutamisel. Täheldatava toimeteta tase (NOEL) oli 15 mg/kg/ööpäevas. Neeru adenoomi/kartsinoomi, kusepõie ja ureetra papilloomi, peensoole adenokartsinoomi, kõrvalkilpnäärme adenoomi, neerupealise hea- ja pahaloomulisi medullaarseid kasvajaid ja mao mitteglandulaarse osa papilloomi/kartsinoomi leiti 60 mg/kg annuste kasutamise puhul, mis vastab ligikaudu 1,7- või 1-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimestel vastavalt 400 mg ööpäevase annuse või 800 mg ööpäevase annuse kasutamisel ja vastab lastel ja täiskasvanutel 1,2 kordsele ööpäevasele ekspositsioonile (AUC põhjal) 340 mg/m² ööpäevase annuse kasutamisel. Täheldatava toimeteta tase (NOEL) oli 30 mg/kg/ööpäevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringu leidude mehhanism ja tähendus inimeste jaoks ei ole veel selge.

Varasemates prekliinilistes uuringutes täheldamata mitte-neoplastilised muutused esinesid kardiovaskulaarsüsteemis, pankreases, endokriinsetes organites ja hammastes. Kõige olulisemate leidude hulka kuulusid kardiaalne hüpertroofia ja dilatatsioon, mis põhjustasid osadel katseloomadel südamepuudulikkust.

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnaohtu põhjasettes elutsevatele organismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Hüdroksüpropüütselluloos
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Krospovidon (A-tüüp)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

Polü(vinüülalkohol)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Blistripakend (PVC/PVDC//Alu foolium või PVC/PE/PVDC//Alu foolium): 20, 30, 60, 90, 120 ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Blistripakend (PVC/PVDC//Alu foolium või PVC/PE/PVDC//Alu foolium): 10, 30, 60 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

100 mg: 809513

400 mg: 809613

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.03.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021