

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glipox, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

INN. *Imatinibum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 12,518 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Oranž kapslikeha ja kaas, kapslid suurusega „3“.

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 aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne äge lümfoidne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanutel, kellel on retsidiveerunud 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 kaugelearenenud 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 (CD117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST resektsiooni. 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). Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis Ph+ KML puhul, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib määrata ainult arst, kellel on kogemused pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ja maliigsete sarkoomide ravis.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalse ärrituse nähte. Annused 400 mg ja 600 mg võib manustada üks kord ööpäevas, annus 800 mg tuleks aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul.

Patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama (lastel), võib kapslite sisu lahustada klaasis gaseerimata vees või õunamahlas.

Kuna loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ning võimalik risk inimese lootele ei ole teada, peavad fertiilses eas naised olema kapslite avamisel väga ettevaatlikud ning vältima ravimi sattumist nahale ja silma või ravimi sissehingamist (vt lõik 4.6). Käed tuleb pärast lahtiste kapslite käsitlemist viivitamatult puhtaks pesta.

Annustamine täiskasvanud patsientidele KML korral

Imatiniibi soovitatav annus kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidele on 400 mg ööpäevas. KML on kroonilises faasis, kui kõik järgmised kriteeriumid on täidetud: blaste on veres või luuüdis <15%, basofiile on perifeerses veres <20%, trombotsüüte >100x10⁹/l.

Imatiniibi soovitatav annus aktseleeratsioonifaasis täiskasvanud patsientidel on 600mg/ööpäevas. Aktseleeratsioonifaasi 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.

Imatiniibi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidele on 600 mg ööpäevas. Blastse kriisi diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või luuüdis ≥ 30% või esineb ekstramedullaarne haiguskolle, välja arvatud hepatosplenomegalia.

Ravi kestus: Kliinilistes uuringutes jätkati ravi imatiniibiga kuni haiguse progresseerumiseni. Ei ole uuritud toimet, mis tekib ravi katkestamisel pärast täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutamist.

Annuse suurendamist 400 mg-lt 600 mg-le või 800 mg-le kroonilises faasis patsientidel või 600 mg-lt maksimaalselt 800 mg-le (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) aktseleeratsioonifaasis blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja leukeemiaga mitteseotud raske neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi; varem saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamine arvutada kehapindala (mg/m^2) alusel. Kroonilises faasis ja kaugelearenenud KML korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – üks hommikul ja üks õhtul. Praegusel ajal põhinevad soovitatavad annused väikesel arvul lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Ööpäevase annuse $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ suurendamine kuni annuseni $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada annust 800 mg) võib kaaluda lastel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanud patsientidele Ph+ ALL korral

Imatiniibi soovitatav annus täiskasvanud patsientidele Ph+ ALL korral on 600 mg ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitle alal.

Raviskeem: praeguste andmete kohaselt on imatiniib annuses 600 mg ööpäevas osutunud efektiivseks ja ohutuks esmakordselt diagnoositud Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (Ph+ ALL) täiskasvanud patsientide ravi 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 puhul täiskasvanud patsientidel on monoterapia imatiniibiga annuses 600 mg ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine lastele Ph+ALL korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta kehapindala (mg/m^2). Ph+ ALL korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Imatiniibi soovitatav annus MDS/MPD 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 korral

HES/KEL patsientide puhul on imatiniibi soovitatav ööpäevane annus 100 mg.

Annuse suurendamist 100 mg-lt kuni 400 mg-ni võib kaaluda ebapiisava ravivastuse ja kõrvaltoimete puudumise korral.

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST korral

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomalise GIST täiskasvanud patsientidel on soovitatav imatiniibi 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 madalama annuse kasutamisel (vt lõik 5.1).

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

GIST resektsiooni järgseks adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel on imatiniibi soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Ravi optimaalne kestus ei ole teada. Sellel näidustusel läbiviidud kliinilises uuringus oli ravi kestus 36 kuud (vt lõik 5.1)

Annustamine PDFS korral

Imatiniibi soovitatav annus PDFS patsientidele on 800 mg ööpäevas.

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui imatiniibi kasutamisel tekib raske mittehmatoloogiline kõrvaltoime, tuleb nähu kadumiseni ravi peatada. Seejärel võib ravi jätkata, võttes arvesse tekkinud kõrvaltoime esialgset raskusastet.

Bilirubiini taseme tõusul > 3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal, IULN*) või maksa transaminaaside aktiivsuse tõusul > 5 korda üle IULNi, tuleb imatiniibi ravi peatada nii kauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULNi. Ravi imatiniibiga võib seejärel jätkata 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-lt annusele 260 mg/m² ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥75 x 10⁹/l. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥75 x 10⁹/l. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0 x 10⁹/l ja/või trombotsüüte <50 x 10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥75 x 10⁹/l. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti <1,0 x 10⁹/l ja/või trombotsüüte <50 x 10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibi vähendatud annusega 260 mg/m².
KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte	<ol style="list-style-type: none"> Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga,

Ph+ ALL (algannus 600 mg)	$<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 3. vähendada imatiniibi annust kuni 400 mg-ni 4. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni 300 mg-ni. 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	ANC $<0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni 260 mg/m². 3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni 200 mg/m². 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 200 mg/m².
PDFS (annuses 800 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibi annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte on $<50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibi vähendatud annusega 400 mg.
ANC= neutrofiilide absoluutarv		
^a ilmnenud pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

Kasutamise lastel: Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel KMLi korral ja alla 1-aastastel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1).

Kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral on väga piiratud.

Kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud imatiniibi ohutust ja efektiivsust alla 18 aasta vanustel lastel MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral. Antud hetkel teadaolevad avaldatud andmed on kokku võetud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksapuudulikkus: Imatiniib metaboliseerub peamiselt maksas. Maksafunktsiooni kerge, keskmise või raske häirega patsientidele tuleb anda väiksem soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsioonihäirete klassifikatsioon:

Maksa funktsioonihäire	Maksafunktsiooni laboratoorsed näitajad
Kerge	Üldbilirubiin: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (võib olla normaalne või <ULN, kui üldbilirubiin on >ULN)
Keskmine	Üldbilirubiin: >1,5...3,0 ULN ASAT: kõik väärtused
Raske	Üldbilirubiin: >3...10 ULN ASAT: kõik väärtused

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaaminotransferaas

Neerupuudulikkus: Neerufunktsiooni häirega või dialüüsi saavatele patsientidele tuleb algannusena manustada minimaalne soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Siiski soovitatakse nende patsientide korral olla ettevaatlik. Talumatuse korral võib annust vähendada. Kui patsient talub ravi, võib toime puudumisel annust suurendada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad: eakatel ei ole uuringuid imatiniibi farmakokineetika kohta läbi viidud. Täiskasvanud patsientidel ei ole täheldatud farmakokineetikas east sõltuvaid erinevusi kliinilistes uuringutes, milles rohkem kui 20% patsientidest olid 65 aastased ja vanemad. Eakatel ei ole vaja annuseid korrigeerida.

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 võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik imatiniibi võtmisel koos proteaasi inhibiitorite, asooli tüüpi seenevastaste ainete, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariini ja teiste kumariini derivaatidega (vt lõik 4.5).

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võib oluliselt vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni, mistõttu on oht ravi ebaõnnestumiseks. Seetõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

Hüpotüreoidism

Kliinilisi hüpotüreoidismi juhtusid on kirjeldatud türeoidiektoomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniibravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häiretega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) patsientidel võivad esineda maksametastaasid, mis võivad põhjustada maksafunktsiooni halvenemist.

Imatiniibi kasutamisel on täheldatud maksakahjustuse, kaasa arvatud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi, juhte. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoterapia suurte annustega, on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida tingimustes, kus imatiniibi kombineeritakse kemoterapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

Ligikaudu 2,5% imatiniibi kasutavast esmakordselt diagnoositud KML patsiendist on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleuraefusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatakse tungivalts patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kehakaalu tõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi ja terapeutilised meetmed. Kliinilistes uuringutes täheldati taoliste juhtude suuremat esinemissagedust eakatel ja neil, kellel oli anamneesis varasem südamehaigus. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

Südamehaigusega patsiendid

Südamehaiguse, südamepuudulikkuse riskifaktorite või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb

hoolikalt jälgida ning igat patsienti, kellel esinevad südame- või neerupuudulikkuse sümptomid või nähud, tuleb täiendavalt uurida ning ravida.

Patsientidel, kellel esineb hüpereosinofiilne sündroom (HES) koos HES rakkude varjatud infiltratsiooniga müokardis, on imatiniibravi alustamise järel üksikjuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon koos HES rakkude degranulatsiooniga. See seisund oli pöörduv pärast süsteemsete steroidide manustamist, vereringet toetavaid meetmeid ja imatiniibi ajutist ärajätmist. Kuna südamehäireid on imatiniibi kasutamisel esinenud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonil enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda imatiniibravi riski/kasu suhet.

PDGFR geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused võivad olla seotud kõrge eosinofiilide tasemega. Seetõttu tuleb enne imatiniibi määramist HES/KEL patsientidel ning neil, kellel MDS/MPD kaasneb kõrge eosinofiilide tase, kaaluda elektrokardiogrammi registreerimist ja seerumi troponiini taseme määramist ning kardioloogi konsultatsiooni. Kui esineb kõrvalekaldeid, tuleb kaaluda täiendavat kardioloogi konsultatsiooni ning koos imatiniibiga süsteemsete steroidide (1...2 mg/kg) profülaktilist kasutamist ravi alguses ühe kuni kahe nädala jooksul.

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST patsientide uuringus täheldati nii seedetrakti verejookse kui kasvajasisesid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (näiteks kasvaja suurus, kasvaja paiknemine, koagulatsioonihäired), mille järgi saaks eristada GIST patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Et suurenenud vaskulariseerumine ja kalduvus veritsusele on osa GIST olemusest ja kliinilisest kulust, tuleb kõigil patsientidel verejooksude jälgimises ja ravis rakendada standardseid 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 tõttu on enne imatiniibravi soovitatav kliiniliselt olulise dehüdratsiooni korrigeerimine ja 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 Glipox-ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega.

Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Glipox-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 riidetust ja nahakaitsekreeme, millel on kõrge päikesekaitsefaktori sisaldus (SPF).

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL türosiini kinaasi inhibiitoreid (TKIs) on seostatud trombootilise mikroangiopaatiaga (TMA), sealhulgas on individuaalseid kõrvaltoimeteatiseid Glipoxi'i kasutamisel (vt lõik 4.8). Kui Glipox'it saava patsiendi vereanalüüside tulemused või kliinilised leiud viitavad trombootilisele

mikroangiopaatialle, tuleb ravi katkestada ning viia läbi täielik trombootilise mikroangiopaatia hindamine, sealhulgas määrata ADAMTS13 aktiivsus ning anti-ADAMTS13- antikehad. Kui anti-ADAMTS13- antikehade tase on tõusnud ning ADAMTS13 aktiivsus on madal, ei tohi ravi Glipox'iga uuesti alustada.

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniibi ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeenia või trombotsütopeeniaga. Siiski on selliste tsütopeeniate esinemine tõenäoliselt seotud ravitava haigusega ja nad esinesid sagedamini aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis KML patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML patsientidega. Ravi imatiniibiga võib katkestada või annust vähendada, nagu soovitatud lõigus 4.2.

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on täheldatud imatiniibi kõrgemat plasmakontsentratsiooni kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis on arvatavasti tingitud happelise alfa-glükoproteiini (*alfa-acid glycoprotein*, AGP), imatiniibi siduva valgu, plasmakontsentratsiooni suurenemisest neil patsientidel. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kasutada minimaalset algannust. Ettevaatus on vajalik raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Pikaajaline imatiniibravi võib olla seotud kliiniliselt olulise neerufunktsiooni langusega. Seega tuleb neerufunktsiooni hinnata enne imatiniibravi alustamist ning pidevalt jälgida ravi ajal, kusjuures erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad neerufunktsiooni häire riskifaktorid. Kui täheldatakse neerufunktsiooni häiret, tuleb määrata sobilik ravi vastavalt standard ravijuhenditele.

Lapsed

Lastel ja eelpuberteedieas noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. KMLiga laste vaatlusuringu 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. Soovitatav on tähelepanelikult jälgida imatiniibravi saavate laste kasvu (vt lõik 4.8).

Glipox sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärsvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid, nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, sealhulgas ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid, näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada metabolismi ja suurendada imatiniibi kontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel suurenes imatiniibi plasmakontsentratsioon oluliselt (imatiniibi keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 26% ja 40%), kui seda manustati samaaegselt ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) ühekordse annusega. Imatiniibi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fosfenütoiin, primidoon, *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võivad oluliselt vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi 600 mg rifampitsiini korduvate annustega, millele järgnes ühekordne imatiniibi annus 400 mg, andis tulemuseks C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenemise vähemalt 54% ja 74%

võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka maliigse glioomiga patsientidel, keda raviti imatiniibiga ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER'd. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib imatiniib mõjutada

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

Kuna imatiniibi samaaegsel kasutamisel on teada suurenenud verejooksu risk (nt hemorraagia), tuleb antikoagulantravi vajadusel patsientidele manustada kumariini derivaatide, näiteks varfariini asemel madalmolekulaarset või tavalist hepariini.

In vitro pärsib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda ööpäevas oli imatiniibil inhiveeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1,16...1,30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohandamine vajalik; siiski on vajalik ettevaatus kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2D6 substraatide puhul, nagu metoprolool. Metoproloolravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

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

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik suurte annustega paratsetamooli ja imatiniibi koos kasutamisel.

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

Imatiniibi ja kemoterapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus Ph+ ALL patsientidel on olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoterapia võimalikud koostoimed ei ole täpselt määratletud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nagu hepatotoksilisus, müelosupressioon või teised, võivad suureneda ning on teateid, et imatiniibi samaaegsel kasutamisel koos L-asparaginaasiga võib olla seos hepatotoksilisuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu nõuab imatiniibi kasutamine kombinatsioonravis erilist ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal ja vähemalt 15 päeva jooksul pärast imatiniibravi lõpetamist efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3) ning võimalik risk

lootele ei ole teada. Imatiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole piisavalt andmeid imatiniibi jaotumise kohta inimese rinnapiima. Kahel imetaval naisel läbi viidud uuringu tulemusena selgus, et nii imatiniib kui ka selle aktiivne metaboliit võivad erituda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil läbi viidud uuring näitas, et ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat eritumist piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust päevas, on kogu plasmakontsentratsioon madal (ligikaudu 10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annuse mõju lapsele on teadmata, ei tohi naised ravi ajal ja vähemalt 15 päeva jooksul pärast imatiniibravi lõpetamist imetada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei esinenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samas täheldati toimeid reproduktiivsuse näitajatele (vt lõik 5.3). Uuringuid patsientidel, kes on saanud imatiniibi ja selle toime kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast imatiniibravi ajal, peaksid konsulteerima oma arstiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid, mistõttu on erinevate sümptomite tõttu raske hinnata kõrvaltoimete põhjuslikkust, mis on seotud haiguse, selle progresseerumise ja paljude ravimite samaaegse manustamisega.

KML kliinilistes uuringutes lõpetati ravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 2,4% esmakordselt diagnoositud patsientidel, 4% hilises kroonilises staadiumis patsientidel, kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4% aktseleratsioonifaasis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist ja 5% blastses kriisis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist. GIST puhul lõpetati uuringuravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 4% patsientidest.

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul patsientidel sarnased, välja arvatud kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud põhihaiguse eripärasest. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesed verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksud võisid pärineda seedetraktis paiknevatest kasvajatest (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla tõsised ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja ravitavad diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoteeraapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Arvestades ohutusvalaste andmete vähesust, on seni lastel kirjeldatud kõrvaltoimed sarnased täiskasvanute ohutusprofiiliga Ph+ ALL korral. Ohutusvalaste andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, mistõttu ei ole uusi ohtusid lastel identifitseeritud.

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

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuhtusid, on toodud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: 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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, sagedamad eespool.

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nasofarüingit, pneumoonia¹, sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis</i>
<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, febriilne 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>	Segasus
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu ²
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgeenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärvide neuriit
<i>Teadmata:</i>	Ajuturse*
Silma kahjustused	

<i>Sage:</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, 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>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv:</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata:</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*
Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüngiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsufibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<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 limaskesta haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , röhitsused, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keeliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, põletikuline soolehaigus
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao <i>antrumi</i> piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage:</i>	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<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>	Kihelus, näoturse, nahakuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliativne dermatiit, küunte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küunte värvuse muutus, angioödeem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, epidermise toksiline nekrolüüs*, ravimlööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krambid, skeetilihaste valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu,

	luuvalu ¹⁰
<i>Sage:</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigeste ja lihaste jäikus
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rbdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne nekroos/puusaluu nekroos*, kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, 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, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

* Nendest kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt imatiniibi turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad kõrvaltoimeteatud ning samuti 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 pole alati võimalik usaldusväärset kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

- 1 Pnevumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
- 2 Peavalu oli kõige sagedasem GIST patsientidel.
- 3 Patsient-aasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleuraefusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.
- 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.
- 8 Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.
- 9 Skeletilihaste valu imatiniibravi ajal või pärast ravi lõpetamist on täheldatud turuletulekujärgselt.
- 10 Skeletilihaste valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
- 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kauglearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

Kõigis KML uuringutes on täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat, kusjuures esinemissagedus näib olevat suurem suuremate annuste, ≥ 750 mg kasutamisel (I faasi uuring). Samas oli tsütopeeniate esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv

<50 x 10⁹/l) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleeratsioonifaasi korral (neutropeenia esines vastavalt 59...64% patsientidel ja trombotsütopeenia 44...63% patsientidel) võrreldes kroonilises faasis esmakordselt diagnoositud KML 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 x 10⁹/l) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv <10 x 10⁹/l) vastavalt 3,6% ja vähem kui 1% patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide keskmine kestus oli tavaliselt vastavalt 2 kuni 3 nädalat ja 3 kuni 4 nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või imatiniibi ravi ajutise katkestamisega, harva võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML korral täheldati lastel kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt esinesid need esimeste ravikuude jooksul.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud patsientidel täheldati GIST uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasisesete 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 püsisid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse (<5%) või bilirubiini (<1%) taseme tugevat tõusu täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (selliste episoodide kestuse mediaan oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% KML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniinaminotransferaas) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaaminotransferaas) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

Täheldati ka tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul oli letaalse lõppega, sealhulgas ühel patsiendil, kes sai paratsetamooli suures annuses.

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 müügiloa 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 teatatud üksikutest imatiniibi üleannustamise juhtudest. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul kirjeldatud lõpptulemus "paranenud" või "tervenenud". Erinevate annusevahemike puhul kirjeldatud nähud on järgmised:

Täiskasvanud

1200...1600 mg (kestus vahemikus 1...10 päeva): iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lööve, erüteem, ödeem, tursed, väsimus, lihasspasmid, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, kõhuvalu, peavalu, söögiisu vähenemine.

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

6400 mg (ühekordne annus): kirjanduses on teatatud ühest juhust ühel patsiendil, kellel tekkisid iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

8...10 g (ühekordne annus): kirjeldatud on oksendamist ja seedetrakti valu.

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: proteiintürosiinkinaasi kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE01

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt nii Bcr-Abl türosiinkinaasi aktiivsust kui ka mitmeid türosiinkinaasi 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 BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. Aine pärsib valikuliselt proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka uutes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoidse leukeemia (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvujarakke kasutataval *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvujavastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidel pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri, tüviraku faktori (SCF) ja c-Kit retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGFi ja SCFi 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 retseptori või Abl proteiini türosiinkinaasi konstitutiivne aktivatsioon või PDGF konstitutiivne produktsioon on seotud MDS/MPD, HES/KEL ja PDFS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

KML kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Puuduvad kontrollrühmaga tehtud uuringuid, välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, 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 aktseleratsioonifaasis KMLiga

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 ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

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

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 vastuse puudumine 6 kuu möödudes, leukotsüütide arvu suurenemine, olulise tsütogeneetilise vastuse 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 5MRÜ/m²/ööpäevas subkutaanselt kombinatsioonis subkutaanse Ara-C annusega 20mg/m²/ööpäevas 10 päeva/kuus. Kokku randomiseeriti 1106 patsienti, 553 kumbagi rühma. Rühmad olid esialgsete näitajate põhjal hästi tasakaalus. Mediaanvanus 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 mediaankestus 82 ja 8 kuud vastavalt imatiniibi ja IFNi rühmas. Teise valiku imatiniibravi mediaankestus oli 64 kuud. Esmavaliku imatiniibravi 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 teised tulemusnäitajad. Tulemused on toodud tabelis 2.

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

(Parim ravivastus)	Imatiniib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematoloogiline vastus		
Täielik hematoloogiline ravivastus n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%; 97,9%]	[52,4%; 60,8%]
Tsütogeneetiline vastus		
Oluline ravivastus n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%; 91,1%]	[19,9%; 27,1%]
Täielik tsütogeneetiline ravivastus n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline ravivastus 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 näidetel		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4nädalat):		
Leukotsüütide arv <10x10 ⁹ /l, trombotsüüte <450x10 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 pärast 12-kuulist ravi võrrelduna algväärtusega (mõõdetud reaajas kvantitatiivse pöördtranskriptaasi PCR meetodil).

Täieliku hematoloogilise ravivastuse, olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja täieliku tsütogeneetilise ravivastuse sagedused esmavaliku ravi puhul leiti Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni kasutades, mille puhul ravivastuse puudumised tsenseeriti viimase läbivaatuse kuupäeval. Seda hinnangufunktsiooni kasutades saadud kumulatiivsed ravivastuse sagedused esmavaliku imatiniibravi 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 ilmnedid 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 imatiniib-ravile üleviimise sagedus. Imatiniibravi 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 imatiniibravi 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. kuul oluline tsütogeneetilise 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/blastse kriisi progressioonivabaks. Samasugused tulemused saadi ka 18 kuu andmete analüüsil.

Annuse suurendamine oli selles uuringus lubatud annuselt 400 mg päevas kuni 600 mg päevas, seejärel 600 mg päevas kuni 800 mg päevas. Pärast 42 kuulist jälgimist leidis 11 patsiendil kinnitust tsütogeneetilise ravivastuse kadumine (nelja nädala jooksul). Nendest 11-st patsiendist neljal suurendati annust 800 mg-ni päevas, 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 tsütogeneetilise ravivastus. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem nendel 40 patsiendil, kellel annust suurendati 800 mg-ni päevas 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 talumatus (36%). Patsiendid olid eelnevalt saanud keskmiselt 14 kuud (mediaan) IFNi ravi annustega $\geq 25 \times 10^6 \text{RÜ/nädalas}$ ja olid kõik hilises kroonilises staadiumis; diagnoosist oli möödunud keskmiselt 32 kuud. Uuringu esmane tulemusväljund oli oluline tsütogeneetiline vastus (täielik pluss osaline ravivastus, 0 kuni 35% Ph+ metafaase luuüdis).

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

Aktseleratsioonifaas: Osales 235 täiskasvanud patsienti KML aktseleratsioonifaasis. 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 vastusena, 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 vastus saavutati 71,5% patsientidel (tabel 3). Oluline oli, et 27,7% patsientidest saavutasid ka olulise tsütogeneetilise vastuse, 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: Osales 260 müeloidse blastse kriisiga patsienti. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleratsioonifaasi 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 muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ja ülejäänud 223 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogilise ravivastuse saavutamine, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise ravivastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena (kasutati samu kriteeriume nagu aktseleratsioonifaasi uuringus). Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise ravivastuse (36% eelnevalt ravitud patsientidest ja 22% ravimata patsientidest). Ravivastus esines sagedamini patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%, $p=0,0220$). Keskmiseks elulemuseks (mediaan) hinnati 7,7 ja 4,7 kuud vastavalt eelnevalt ravitud patsientidel ja ravimata patsientidel.

Lümfoidne blastne kriis: I faasi uuringutes osales piiratud arv patsiente ($n=10$). Hematoloogiline ravivastus oli 70%, kestusega 2...3 kuud.

Tabel 3. Ravivastus KML uuringutes täiskasvanutel

	Uuring 0110 37 kuu andmed Krooniline faas, IFN ebaõnnestumine ($n=532$)	Uuring 0109 40,5 kuu andmed Aktseleratsioonifaas ($n=235$)	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	Ei ole kohaldatav	12%	5%

puudumine 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 (Kinnitatud ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6...47,2]	20% (16%) [11,3...21,0]	7% (2%) [0,6...4,4]
Osaline	12%	7%	8%
<p>¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4nädalat): Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv <10x10⁹/l, trombotsüüte <450x10⁹/l, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres <5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile <20%, puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv ≥1,5x10⁹/l, trombotsüüte ≥100x10⁹/l, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste <5% ja puudub ekstramedullaarne haaratus] Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv ≥1x10⁹/l ja trombotsüüte ≥20x10⁹/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 haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).</p> <p>² Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid: Oluline vastus hõlmab nii täieliku kui osalise vastuse: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%)</p> <p>³Täielik tsütogeneetiline vastus kinnitunud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut</p>			

Lapsed: Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 last vanuses alla 18 aasta, kellel esines kas kroonilises staadiumis KML (n=11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n=15). Kõiki patsiente oli varem olulisel määral ravitud – 46% patsientidest oli tehtud eelnev luuüdi siirdamine ja 73% olid saanud eelnevat kemoteraapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti imatiniibi annustega 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). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse; oluline tsütogeneetiline ravivastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 kroonilises faasis KML esmakordse diagnoosiga last, kes varem ei olnud saanud ravi. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma katkestuseta, kui ei olnud vajalik annuse vähendamine toksilisuse tõttu. Imatiniibravi tulemusel tekkis esmakordse KML diagnoosiga lastel kiire ravivastus, pärast 8 nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78% patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65%-l juhtudest ka täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on võrreldav täiskasvanutel saadud tulemusega. Lisaks sellele täheldati olulist tsütogeneetilist ravivastust 81% patsientidest, kellest 16% saavutasid osalise tsütogeneetilise ravivastuse. Enamusel täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientidest tekkis see vahemikus 3 kuni 10 ravikuud, Kaplan-Meier'i hinnanguline mediaan oli 5,6 kuud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama imatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Philadelphia kromosoomi (BCR-ABL-translokatsiooni) suhtes positiivse kroonilise müeloidse leukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ph+ ALL kliinilised uuringud

Esmakordselt diagnoositud Ph+ ALL. Kontrollitud uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioon-kemoteraapiaga 55 esmakordselt diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat,

saavutati imatiniibi monoterapia korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapia 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 transkriptide ulatuslikuma vähenemisega imatiniibiga ravitud patsientidel kui kemoterapia grupis 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 transkriptide tase mõlemas grupis ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusvaba elulemuse või üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse ($p=0,01$) kui haigusvaba elulemuse osas ($p=0,02$).

Tulemused, mis saadi neljas mittekontrollitud kliinilises uuringus (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) osalenud 211 esmakordselt diagnoositud Ph+ ALL 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 kontrollgrupi näitajatest (haigusvaba elulemus $p<0,001$; üldine elulemus $p<0,0001$) kahes uuringus (AJP01 ja AUS01).

Tabel 4 Kemoterapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalselt, päev 1
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 6...7, 13...16; VCR 1 mg i.v., päevadel 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), päevadel 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguanus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8; prednisoon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...7, 15...21; IDA 9 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), päevadel 1...4; mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; VCR 2 mg i.v., päevadel 6, 13, 20; daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v., päevadel 6...7, 13...14
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), päevadel 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 28...31, 35...38, 42...45; 6-MP 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 26...46

Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; vindesiin 3 mg/m ² i.v., päev 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), päev 1; etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) päevadel 4...5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päev 5
Uuring AJP01	
Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), päev 1; daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...3; vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8, 15, 21; prednisoloon 60 mg/m ² ööpäevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoterapia: kemoterapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5
Uuring AUS01	
Induktsioon-konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD skeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päevadel 1...3; vinkristiin 2 mg i.v., päevadel 4, 11; doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h), päev 4; DEX 40 mg ööpäevas päevadele 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul
Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid 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: Uuringus I2301, mis oli avatud mitmekeskuseline järjestikuste kohortidega mitterandomiseeritud III faasi uuring, osales kokku 93 Ph+ ALL-iga last, noorukit ja noort täiskasvanut (vanuses 1 kuni 22 aastat), kes said imatiniibi (340 mg/m² ööpäevas) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures ravi kestus imatiniibiga oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniibravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniibravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoterapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5 patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 5 Kemoterapia raviseem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

<p>Konsolidatsioonirühm 1 (3 nädalat)</p>	<p>VP-16 (100 mg/m² ööpäevas, IV): 1... 5. päeval Ifosfamiid (1,8 g/m² ööpäevas, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m²/annus q3h, x 8 annust ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 6...15 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse IT metotreksaat (vanusele kohandatud): AINULT 1.päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 8, 15</p>
<p>Konsolidatsioonirühm 2 (3 nädalat)</p>	<p>Metotreksaat (5 g/m² 24 tunni jooksul, IV): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m² 36. tunnil, IV; 15 mg/m² IV või PO q6h x 6 doses)iii: 2. ja 3. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. päeval ARA-C (3 g/m²/annus q 12 h x 4, IV): 2. ja 3. päeval G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse</p>
<p>Reinduktsioonrühm 1 (3 nädalat)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 1, 8, ja 15 DAUN (45 mg/m² ööpäevas boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m²/annus q12h x 4 annust, IV): 3. ja 4. päeval PEG-ASP (2500 RÜ/m², IM): 4. päeval G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): 5...14. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1...15. päeval DEX (6 mg/m² ööpäevas, PO): 1...7. päeval ja 15...21. päeval</p>
<p>Intensiivrühm 1 (9 nädalat)</p>	<p>Metotreksaat (5 g/m² 24 tunni jooksul, IV): 1. ja 15. päeval Leukovoriin (75 mg/m² 36. tunnil, IV; 15 mg/m² IV või PO q6h x 6 doses)iii: päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 22. päeval VP-16 (100 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m², q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m², IM): 44. päeval</p>
<p>Reinduktsioonrühm 2 (3 nädalat)</p>	<p>VCR (1.5 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m² ööpäevas boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m²/annus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m², IM): 4. päeval G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m² ööpäevas, PO): päevadel 1...7 ja 15...21</p>
<p>Intensiivrühm 2 (9 nädalat)</p>	<p>Metotreksaat (5 g/m² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m² 36. tunnil, IV; 15 mg/m² IV või PO q6h x 6 doses)iii: päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m² ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m², q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m², IM): 44. päeval</p>

Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 1...4	MTX (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 doses)iii: 2. ja 3. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 29. päeval VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1. ja 29. päeval 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 mikrogrammi/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsükkel 5	Kraniaalkiiritus (ainult rühm 5) 12 Gy 8 fraktsioonina kõikidel patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m ² ööpäevas, IV): 1. ja 29. päeval 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-d ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. 6-MP manustamist alustada 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist) Metotreksaat (20 mg/m ² nädalas, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 6...12	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 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 mitmekeskuselise avatud randomiseeritud II/III faasi uuring, kus osales 128 patsienti (vanuses 1 kuni < 18 aastat), kes said imatiniibi kombinatsiooniga kemoterapiaga. Sellest uuringust pärinevad ohutusandmed on kooskõlas imatiniibi ohutusprofiiliga Ph+ALL patsientidel.

Retsidiveeruv/refraktaarne Ph+ ALL: Kui imatiniibi kasutati monoterapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL 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 patsiendi seas jäi haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan vahemikku 2,6...3,1 kuud ning üldine elulemuse mediaan 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 kontrollgrupiga uuringuid ei ole. Avatud, mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL, Kit või PDGFR valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales 7 MDS/MPD patsienti, kes said raviks 400 mg imatiniibi ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR 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 imatiniibiga ravitud patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvavad PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 imatiniibi kasutanud patsiendi ööpäevase annuse mediaan oli 264 mg (vahemik 100 kuni 400 mg) ning kestuse mediaan 7,2 aastat (vahemik 0,1 kuni 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 valiidne 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 patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg imatiniibi ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümmel patsiendil tuvastati PDGFR 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 üheteistkümnest 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 jälgimisest. Need patsiendid said imatiniibi keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 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 liittranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse mediaan oli 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise translokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti 100 mg kuni 1000 mg imatiniibiga ööpäevas. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFRalfa liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis leiti andmed veel nelja FIP1L1-PDGFRalfa positiivse HES patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFRalfa liit-kinaas-positiivsetel patsientidel 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-st patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni mediaaniga 28 kuud (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 järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: süda, närvisüsteem, nahk ja nahaaluskude, respiratoorne, rindkere ja mediastiinum, lihas-skelett ja sidekude, vaskulaarne ja seedetrakt.

HES/KEL-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kolmes publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR 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.

Mittepereeritava ja/või metastaseerunud GISTi kliinilised uuringud

Mittepereeritava või metastaseerunud pahaloomuliste gastrointestinaalsete stromaaltuumoriga (GIST) patsientidel on tehtud üks II faasi avatud randomiseeritud kontrollgrupita 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 mittepereeritav ja/või metastaseerunud GIST. Immunohistokeemia tehti Kit antikehadega (A-4502, küüliku polüklooraalne antiseerum, 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 Group*'i (SWOG) kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 5.

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)
Progressiivne 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). Aja mediaan ravivastuse saavutamiseni oli 13 nädalat (95% CI 12...23). Aja mediaan ravi ebaõnnestumiseni nendel, kes saavutasid ravivastuse oli 122 nädalat (95% CI 106...147), uuringu üldpopulatsioonis oli see 84 nädalat (95% CI 71...109). Üldise elulemuse mediaani 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 saavutasid annuse suurendamise järel osalise ravivastuse 6 ja haiguse stabiliseerumise 21 patsienti, üleüldine 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.

GISTi adjuvantravi kliinilised uuringud

Adjuvantraviks kasutatuna uuriti imatiniibi mitmekeskeselises, topeltpimedas, pikaajalises platseebkontrollitud 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 histoloogiline diagnoos ja tuumori suurus ≥ 3 cm (maksimaalne mõõde) ning kellele oli 14...70 päeva enne uuringusse registreerimist tehtud primaarse GIST täielik resektsioon. Pärast primaarse GIST resektsiooni randomiseeriti patsiendid ühte kahest rühmast: 400 mg imatiniibi 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.

Imatiniibi toimele pikenes oluliselt retsidiivivaba elulemus: imatiniibi rühmas 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 operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: tuumori suurus, mitootiline indeks, tuumori lokalisatsioon. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 7 on toodud alagrupi analüüside tulemused vastavalt NIH (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide Riiklik Tervishoiu Instituut) ja AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude Patoloogia Instituut) riski klassifikatsioonile. Kasu ei täheldatud ei madalas ega ka väga madalas riskigrupis. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

Tabel 7 Uuringu Z9001 retsidiivivaba elulemuse (RVE) analüüside kokkuvõte AFIP riski klassifikatsiooni järgi

Riski-kriteerium	Riskitase	Patsientide määr (%)	Juhtude arv / patsientide arv Imatiniib vs platseebo	Üldine riskisuhe (95%CI)*	RVE määr (%)	
					12 kuud	24 kuud
					Imatiniib vs platseebo	Imatiniib vs platseebo
NIH	Madal	29,5	0/86 vs. 2/90	NE	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
	Kõrge	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 madal	20,7	0/52 vs. 2/63	NE	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Madal	25,0	2/70 vs. 0/69	NE	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Möödukas	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Kõrge	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 – ei ole hinnatav

Teises mitmekeskesuselises, 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 osaline lõikus ja üks järgnevaist: kasvaja diameeter > 5 cm ja mitootiline lugem $> 5/50$ tugeva suurenduse vaateväljas (HPF); või kasvaja diameeter > 10 cm ja ükskõik, milline mitootiline lugem või ükskõik, millise suurusega kasvaja koos mitootilise lugemiga $> 10/50$ HPF või kasvaja, mis on levinud peritoneaalõnde. 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.

Imatiniibi ravi kolmkümmend kuus (36) kuud pikendas oluliselt RVEd võrreldes 12-kuulise imatiniibi raviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tabel 8, Joonis 1).

Lisaks pikendas 36-kuuline ravi oluliselt üldist elulemust (*overall survival*, 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.

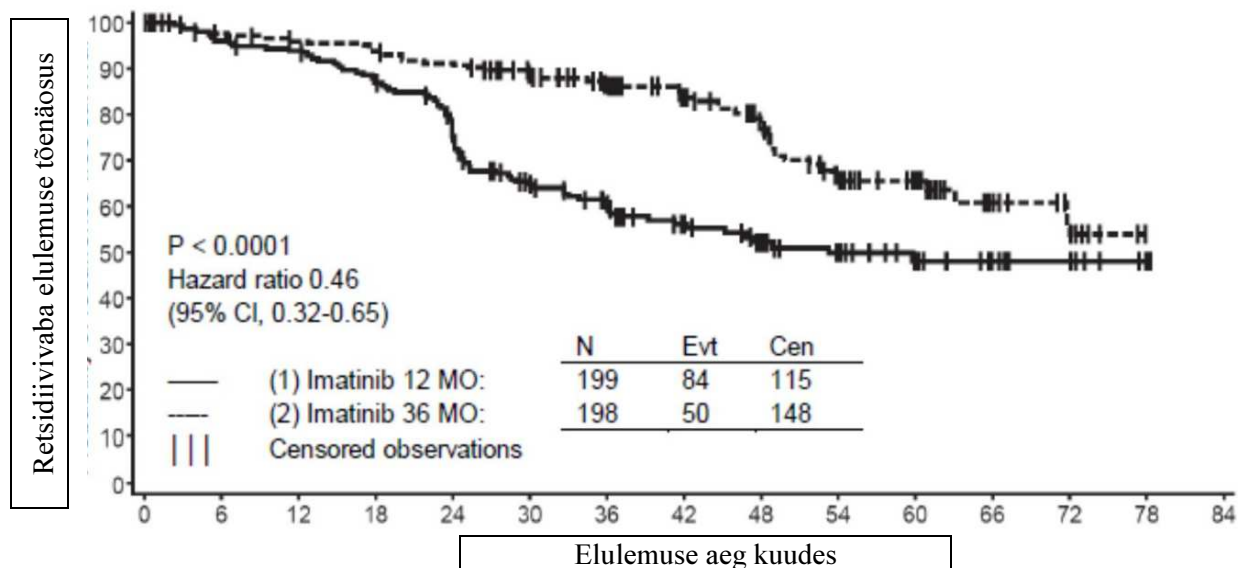
Surmade koguarv 12-kuulises ravirühmas oli 25 ja 36-kuulises ravirühmas 12.

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, kuna kirjeldatud juhtumite arv on liiga väike.

Tabel 8 12-kuuline ja 36-kuuline imatiniibravi (SSGXVIII/AIO uuring)

	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)

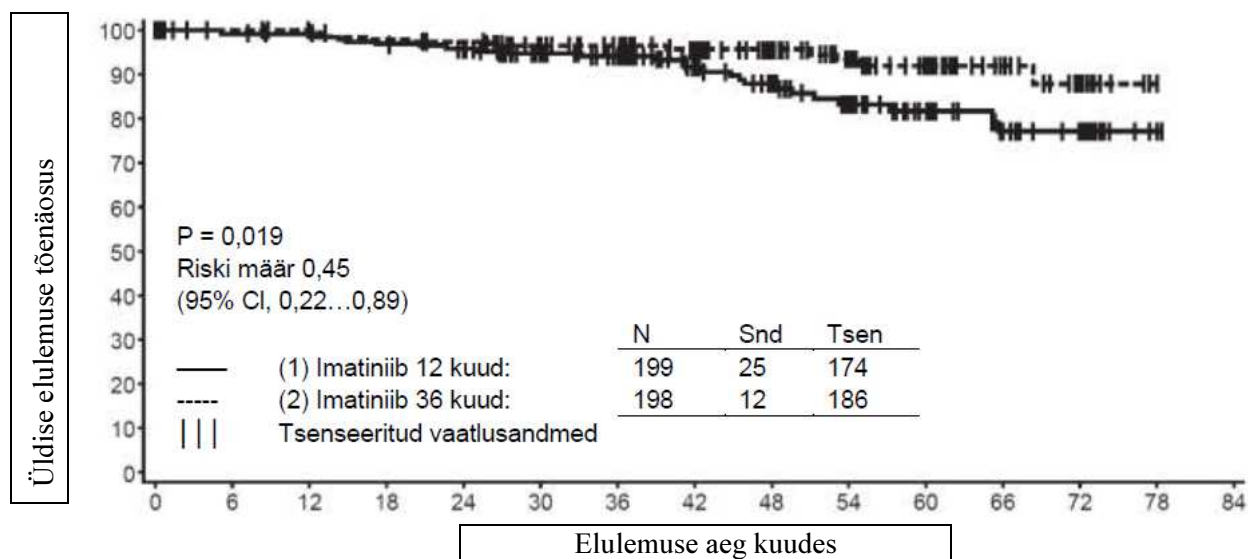
Joonis 1 Kaplan-Meier hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)



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	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

Joonis 2 Kaplan-Meier 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 GISTiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Seitsmes publikatsioonis kirjeldati 17 GIST (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant-kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul GISTiga lastest puudusid c-Kit või PDGFR mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

PDFS kliinilised uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 PDFSga (*dermatofibrosarcoma protuberans*) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFSga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse resektsiooni järel lokaalselt retsidiiveeruva PDFSga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st 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 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. Lapsed said ravimit 400 mg/m² ööpäevas, seejärel suurendati annust 520 mg/m² ööpäevas. Viiel patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi kestuse mediaan vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

PDFSi diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/m² ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati osaline ja/või täielik ravivastus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imatiniibi farmakokineetika

Imatiniibi farmakokineetikat on hinnatud annusevahemikus 25...1000 mg. Ravimi kineetilisi omadusi plasmas analüüsiti 1. päeval ning kas 7. või 28. päeval, kui oli saavutatud püsiv plasmakontsentratsioon.

Imendumine

Kapsli keskmine absoluutne biosaadavus on 98%. Imatiniibi plasma AUC tasemetes esinesid suukaudse annuse järgselt suured patsientidevahelised erinevused. Koos rasvarikka toiduga manustatuna vähenes imatiniibi imendumiskiirus minimaalselt (C_{max} vähenes 11% ja t_{max} pikenes 1,5 tundi) ja täheldati AUC vähest langust (7,4%) võrreldes manustamisel tühja kõhuga. Varasema seedetrakti operatsiooni mõju ravimi imendumisele ei ole uuritud.

Jaotumine

In vitro katsete põhjal oli imatiniibi kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 95%, enamasti albumiini ja happelise alfa- glükoproteiiniga ning vähesel määral lipoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Peamine ringlev metaboliit inimesel on N-demetüleeritud piperasiinderivaat, millel on *in vitro* toimeainega sarnane aktiivsus. Selle metaboliidi plasma AUC oli ainult 16% imatiniibi AUC-ga võrreldes. N-demetüleeritud metaboliidi seostumine plasmavalkudega on analoogne toimeaine seostumisega.

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid ligikaudu 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ($AUC_{(0-48h)}$). Ülejäänud tsirkuleeriv radioaktiivsus koosnes mitmetest vähemtähtsatest metaboliitidest.

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

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor. K_i väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon 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 ($K_i = 34,7$ mikromM) konkureeriva inhibeerimise kaudu. Leitud K_i väärtus on siiski palju kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon plasmas, mistõttu ei eeldata koostoimeid imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga.

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli suukaudse manustamise järgselt $t_{1/2}$ ligikaudu 18 tundi, mis viitab sellele, et annustamisskeem üks kord ööpäevas on piisav. Suureneva annusega suurenes keskmine AUC lineaarselt ja proportsionaalselt annusega imatiniibi suukaudsel manustamisel vahemikus 25...1000 mg. Korduval annustamisel ei muutunud imatiniibi kineetika ja kumuleerumine tasakaalukontsentratsiooni puhul annustamisega üks kord ööpäevas oli 1,5...2,5-kordne.

Farmakokineetika GIST patsientidel

GIST patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST patsientide esialgse

populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm tunnust (albumiin, leukotsüütide arv ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

Populatsioonifarmakokineetika

KML patsientidel tehtud populatsioonifarmakokineetika analüüsis avaldas vanus vähest mõju jaotusruumalale (suurenemine 12% üle 65-aastastel patsientidel). Seda muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks. Kehakaalu mõju imatiniibi kliirensile on selline, et 50 kg kaaluva patsiendi keskmine kliirens on eeldatavalt 8,5 l/h, samal ajal kui 100 kg kaalul patsiendil suureneb kliirens kuni 11,8 l/h. Neid muutusi ei peeta piisavaks, et õigustada annuse korrigeerimist kehakaalu alusel. Sugu ei mõjuta imatiniibi kineetikat.

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka pediaatrilistel patsientidel. Lastel andsid annused 260 ja 340 mg/m² ööpäevas sama plasmakontsentratsiooni nagu vastavalt 400 mg ja 600 mg täiskasvanutel. AUC₍₀₋₂₄₎ võrdlus 8. ja 1. päeval annusega 340 mg/m² ööpäevas näitas 1,7-kordset ravimi kumuleerumist, kui ööpäevast annust manustati korduvalt.

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 plasmakontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Analüüs kinnitas, et imatiniibi plasmakontsentratsioon 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 tema metaboliidid ei eritu olulisel määral neerude kaudu. Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel on täheldatud ravimi suuremat plasmakontsentratsiooni kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Suurenemine on ligikaudu 1,5...2-kordne ning vastav 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 farmakokineetilistes uuringutes ilmnisid olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi plasmakontsentratsioon erineva raskusastmega maksakahjustusega patsientidel võrrelduna 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 ilmnisid rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõdukad muutused veres, rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlemal liigil täheldati kergelt kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme kergelt langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmnis raske toksiline toime maksale, mis väljendus maksaensüümide aktiivsuse tõusu,

hepatotsellulaarse nekroosi, sapiteede nekroosi ja sapiteede hüperplaasiana.

Kaks nädalat ravi saanud ahvidel täheldati kahjulikku toimet neerudele, mis väljendus koldelise mineralisatsiooni ning neerutuubulite laienemise ja tubulaarse nekroosina. Vere urea (*blood urea nitrogen*, BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnes 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (*no observed adverse effect level*, NOAEL) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes ligikaudu üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniib ei osutunud *in vitro* bakteri raku testi (Amesi testi), *in vitro* imetaja raku testi (hiire lümfoom) ja *in vivo* roti mikrotooma testi põhjal genotoksiliseks. Imatiniib andis genotoksilisi toimeid *in vitro* imetaja raku testis (Hiina hamstri munasari) klastogeensuse osas (kromosoomi aberratsioon) metaboolse aktivatsiooni tingimustes. Kaks tootmisprotsessi vaheprodukti, mida leidub ka lõpptootes, osutusid Amesi testis mutageenseteks. Üks nimetatud vaheproduktidest andis positiivse tulemuse ka hiire lümfoomi testis.

Fertiilsuse uuringus manustati ravimit isastele rottidele 70 päeva jooksul enne paaritumist, mille tulemusena nende testiste ja epididüümise kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid annuse 60 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võtmisel umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenud annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnes ka koortel suukaudsete annuste ≥ 30 mg/kg kasutamisel. Emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenud. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnes emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenud annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel.

Rottidel tehtud suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, mis sai ravimit 45 mg/kg ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeteta tase (*no observed effect level*, NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast 800 mg annusest).

Imatiniib avaldas rottidel teratogeenset toimet manustatuna organogeneesi ajal annustes ≥ 100 mg/kg, mis on kehapinda aluseks võttes ligikaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedmine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenud annuste ≤ 30 mg/kg kasutamisel.

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

Imatiniibi annustega 15, 30 ja 60 mg/kg ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg ööpäevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg ööpäevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomüopaatiat (mõlemast soost katseloomadel), 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 klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnääre, neerupealise ja mao mittegländulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoraalnäärmete papilloome/kartsinoome täheldati annuste 30 mg/kg ööpäevas ja suuremad manustamisel, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel vastavalt annuse 400 mg ööpäevas või 800 mg ööpäevas kasutamisel ja vastab lastel 0,4-kordsele päevasele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) annuse 340 mg/m² ööpäevas korral. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) oli 15 mg/kg ööpäevas. Neeru adenoom/kartsinoom, kusepõie ja ureetra papilloom, peensoole adenokartsinoom, kõrvalkilpnäärme adenoom, neerupealise beniigsed ja maliigsed medullaartuumorid ja mao mittegländulaarse osa papilloomid/kartsinoomid olid täheldatavad annuse 60 mg/kg ööpäevas kasutamisel, mis vastab ligikaudu 1,7-või 1-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel annuse 400 mg ööpäevas või 800 mg ööpäevas ja 1,2-kordsele plasmakontsentratsioonile lastel (AUC põhjal) 340 mg/m² ööpäevas kasutamisel. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) oli 30 mg/kg ööpäevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensusuuringu leidude mehhanism ja nende tähendus ravimi kasutamisel inimestel ei ole veel selge.

Varasemates prekliinilistes uuringutes täheldamata mitte-neoplastilised muutused esinesid kardiovaskulaarsüsteemis, pankreases, endokriinsetes organites ja hammastes. Kõige olulisemateks neist leidudest olid kardiaalne hüpertroofia ja dilatatsioon, mis põhjustasid osadel katseloomadel südamepuudulikkust.

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnaohtu setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Krosprovidoon (tüüp A)
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest:

Želatiin
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA-Alumiinium/PVC//Alumiinium blistrid.
Pakend sisaldab 30, 60, 100, 120 või 180 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Noramed
Meistru 8a, Vilnius
LT-02189
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

865215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020