

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (imatiniibmesiladina).

Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (imatiniibmesiladina).

INN. *Imatinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tumekollased kuni pruunikasoranžid ümara kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 10,1 mm ($\pm 5\%$) ning mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel küljel on „100“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tumekollased kuni pruunikasoranžid ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, pikkus 21,6 mm ja laius 10,6 mm ($\pm 5\%$) ning mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel küljel on „400“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatiniib on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL, Ph+) krooniline müeloidleukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ KML laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis.
- Ph+ KML täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne äge lümfoblastleukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanutel, kellel on retsiveerunud 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 hüper eosinofiilne 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 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 protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDFS) täiskasvanud patsientidel. Imatiniibi kasutamise kogemused PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, 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 piisavad kogemused pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja ja maliigsete sarkoomidega patsientide ravis.

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Muude kui 400 mg või 800 mg annuste jaoks (vt annustamissoovitused allpool) on saadaval 100 mg poolitatav tablett.

Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Annustele 400 mg ja suuremad (vt annustamissoovitused allpool) on saadaval 400 mg poolitatav tablett.

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

Kui patsient ei ole võimeline õhukese polümeerikattega tablette neelama, võib tabletid lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas. Vajalik hulk tablette lahustatakse sobivas koguses vedelikus (ligikaudu 50 ml vedelikku 100 mg tableti ja 200 ml vedelikku 400 mg tableti jaoks) ning segatakse lusikaga. Tekkinud suspensioon tuleb manustada koheselt pärast tableti (tablettide) täielikku lagunemist.

Annustamine täiskasvanud patsientidele KML korral

Imatinib Fresenius Kabi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg ööpäevas. Blastne kriis diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või luuüdis $\geq 30\%$ või esineb ekstramedullaarne haiguskoht, 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 600 mg-lt maksimaalselt 800 mg-ni (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) 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 või 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 annustamise aluseks võtta kehapindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kaugelarenenud

KML korral soovitatakse lastele annust 340 mg/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 mg/m^2 suurendamine kuni annuseni 570 mg/m^2 (mitte ületada annust 800 mg) võib kaaluda lastel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja leukeemiaga mitteseotud raske 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

Imatinib Fresenius Kabi soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel on 600 mg ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitluse alal.

Raviskeem: praeguste andmete kohaselt on Imatinib Fresenius Kabi annuses 600 mg ööpäevas osutunud efektiivseks ja ohutuks esmakordselt diagnoositud Ph+ ALL täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis kemoterapiaga ravi induktsiooni-, konsolidatsiooni- ja säilitsfaasis (vt lõik 5.1). Ravi kestus Imatinib Fresenius Kabi'ga võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem Imatinib Fresenius Kabi manustamine andnud paremaid tulemusi.

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoterapia Imatinib Fresenius Kabi'ga 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 mg/m^2 ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Imatinib Fresenius Kabi soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas.

Ravi kestus: siiani ainsas kliinilises uuringus jätkati ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga 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 puhul on Imatinib Fresenius Kabi soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

Annuse suurendamist 100 mg-lt kuni 400 mg-ni võib kaaluda, kui ilmneb ebapiisav ravivastus ja puuduvad ravimi kõrvaltoimed. Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine PDFS korral

Imatinib Fresenius Kabi soovitatav annus PDFS täiskasvanud patsientidel on 800 mg ööpäevas.

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui Imatinib Fresenius Kabi kasutamisel tekib raske mittehematoloogiline 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 IULN tuleb ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga peatada niikauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULN ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULN. Ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga võib seejärel jätkata vähendatud ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-ni või 600 mg-lt 400 mg-ni või 800 mg-lt 600 mg-ni ja lastel 340 mg/m² ööpäevase annuseni 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	1. Katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
MDS/MPD (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui ANC langeb < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi 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	1. Katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui ANC langeb uuesti < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi vähendatud annusega 260 mg/m ² .
KML blastses kriisis ja Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Imatinib Fresenius Kabi annust kuni annuseni 400 mg. 3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg. 4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 20 x 10 ⁹ /l, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.

Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Imatinib Fresenius Kabi annust kuni annuseni 260 mg/m ² . 3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m ² . 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 20 x 10 ⁹ /l, seejärel taasalustada ravi annusega 200 mg/m ² .
PDFS (annuses 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada ravi Imatinib Fresenius Kabi'ga, kuni ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi annusega 600 mg. 3. Kui ANC langeb < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte on < 50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi Imatinib Fresenius Kabi vähendatud annusega 400 mg.
ANC = neutrofiilide absoluutarv		
^a ilmnenud pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

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

Imatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral ei ole kliinilistes uuringutes tõestatud. Antud hetkel teadaolevad avaldatud andmed on esitatud 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 väikseim soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Talumatuse korral tuleb annust vähendada (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häirete klassifikatsioon:

Maksafunktsiooni häire	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 eraldi läbi viidud. Täiskasvanud patsientidel ei ole täheldatud farmakokineetikas east sõltuvaid olulisi erinevusi kliinilistes uuringutes,

milles rohkem kui 20% patsientidest olid 65-aastased ja vanemad. Eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid korrigeerida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imatiniibi manustamisel koos teiste ravimitega võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik imatiniibi võtmisel koos proteaasi inhibiitoritega, asooli tüüpi seenevastaste ainetega, teatud makroliididega (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 türeoiddektomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniibravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirega (kerge, keskmine 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 maksakahjustust.

Imatiniibi kasutamisel on täheldatud maksakahjustuse juhtusid, kaasa arvatud maksapuudulikkus ja maksaneeroos. Imatiniibi kombineerimisel 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).

B-hepatiidi reaktivatsioon

B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtusid pärast BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorite manustamist on esinenud patsientidel, kes on selle viiruse kroonilised kandjad. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mis viis maksasiirdamiseni või lõppes surmaga. Enne imatiniibiga ravi alustamist tuleb patsiente testida HBV infektsiooni suhtes. Enne ravi alustamist patsientidel, kes on B-hepatiidi suhtes seroposiitvused (kaasa arvatud aktiivse haigusega patsiendid) ja patsientidel, kes muutuvad HBV infektsiooni suhtes seroposiitvuseks ravi jooksul, tuleb konsulteerida maksahaiguste ja B-hepatiidi ravi erialaspetsialistiga. HBV infektsiooni kandjaid, kes vajavad ravi imatiniibiga, tuleb hoolikalt jälgida HBV infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

Vedelikupeetus

Ligikaudu 2,5% imatiniibi kasutavast esmakordselt diagnoositud KML patsiendist on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleuraefusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kehakaalu tõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi ning terapeutilised meetmed. Kliinilistes uuringutes täheldati taoliste juhtude suuremat esinemissagedust eakatel patsientidel 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 hüper eosinofiilne sündroom (HES) koos HES rakkude varjatud infiltratsiooniga müokardis, on imatiniibravi alustamisel 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 äräjätmist. Kuna imatiniibi kasutamisel on aeg-ajalt esinenud südamehäireid, 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 ja protseduure.

Lisaks sellele on turuletulekujärgselt teatatud mao antrumi piirkonna vaskulaarse ektaasia (*gastric antral vascular ectasia*, GAVE) juhtudest KML, ALL jt haigustega patsientidel, mis võib harva olla seedetrakti verejooksu põhjuseks (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb kaaluda ravi lõpetamist imatiniibiga.

Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi tõttu on enne ravi imatiniibiga soovitatav kliiniliselt olulise dehüdratsiooni korrigeerimine ja kõrge kusihappesisalduse ravi (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-türosiinkinaasi inhibiitoreid (TKId) on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi imatiniibi kasutajatelt (vt lõik 4.8). Kui imatiniibi võtval patsiendil ilmnevad TMAga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidest tuvastatakse kõrgenenud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos madala ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi imatiniibiga jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

Ravi ajal imatiniibiga tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeenia või trombotsütopeeniaga. Siiski on selliste tsütopeeniate esinemine tõenäoliselt seotud ravitava haigusega ja need 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 häirega patsientidel on täheldatud imatiniibi kõrgemat ekspositsiooni plasmas 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 neerukahjustusega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Imatiniibi pikaajalist ravi võib seostada neerufunktsiooni kliiniliselt olulise langusega. Seetõttu tuleb neerufunktsiooni hinnata enne ravi alustamist imatiniibiga ning jälgida hoolikalt ravi ajal, pöörates erilist tähelepanu patsientidele, kellel esineb neerufunktsiooni languse riskitegureid. Neerufunktsiooni häire avastamisel tuleb määrata sobiv ravi vastavalt standardsetele ravijuhistele.

Lapsed

Lastel ja prepuberteedis noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. KML laste vaatlusuuringu käigus teatati pärast 12 ja 24 ravikuud kasvu standardhälbe mediaani statistiliselt olulisest vähenemisest (selle kliiniline tähtsus on teadmata) kahes väiksemas alarühmas sõltumata puberteedist või soost. Imatiniib Fresenius Kabi'ga ravi saavate laste kasvu soovitatakse tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Ained, mis pärsvivad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (nt proteaasi inhibiitorid, nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, kaasa arvatud ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid, nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada metabolismi ja suurendada imatiniibi kontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel suurenes ekspositsioon imatiniibile oluliselt (imatiniibi keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 26% ja 40% võrra), 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 (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fosfenütoiin, primidoon või *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 karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib imatiniib muuta

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 (nt tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel ja kinidiin). Imatiniib võib suurendada teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni (nt 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 vajadusega patsientidele manustada kumariini derivaatide, nt 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 inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprololi metabolismile, metoprololi 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. Metoprolooliga ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni K_1 väärtusega 58,5 mikromooli/l. 400 mg imatiniibi ja 1000 mg paratsetamooli manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Imatiniibi ja paratsetamooli suuremaid annuseid ei ole uuritud.

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

Türeoidiektoomia 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 siiski selge.

On olemas kliiniline kogemus imatiniibi ja kemoterapia samaaegse kasutamisega Ph+ ALL patsientidel (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoterapia võimalikud koostoimed ei ole täpselt määratletud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nagu hepatotoksilisus, müelosupressioon jt, võivad tugevneda 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 peab soovitama ravi ajal efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmeid imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaanestest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). 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 jaotumist rinnapiima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust ööpäevas, on koguekspositsioon madal (ligikaudu 10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annuse mõju lapsele on teadmata, ei tohi imatiniibi kasutada naised last rinnaga toita.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei esinenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Uuringuid patsientidel, kes on saanud imatiniibi, ning selle mõju kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast ravi ajal imatiniibiga, peaksid konsulteerima oma arstiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida, et neil võib ravi ajal imatiniibiga 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 kõrvaltoimete põhjuslikkust raske hinnata erinevate sümptomite tõttu, 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 kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud haiguse eripärasest. Mittepereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesid 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, lihasvalu, lihaskrambid ja nahalööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoterapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Arvestades ohutusosalaste andmete vähesust, on seni lastel teatatud kõrvaltoimed sarnased täiskasvanute ohutusprofiiliga Ph+ ALL korral. Ph+ALL laste ohutusosalased andmed on väga piiratud, siiski ei ole uusi ohusignaale senimaani tuvastatud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid, nagu pleuraefusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kehakaalu tõus koos pindmiste tursetega või ilma, 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. Lastel kliinilistes uuringutes ei olnud spetsiifilisi ohutusosalaseid leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuhul, on toodud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni alusel: 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, sagedasemad eespool.

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt:	<i>Herpes zoster</i> , <i>herpes simplex</i> , nasofarüngiit, pneumoonia ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon,

	gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori verejooks/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febriline neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi supressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv:</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage:</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv:</i>	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu ²
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krampid, 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, silmakooa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
<i>Harv:</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata:</i>	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
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, kõha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleuraefusioon ⁵ , valu neelu ja kõri piirkonnas, farüngiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, 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 , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, põletikuline soolehaigus
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soolte obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi 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, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, verevalumid, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliativne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge febriline neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihaste ja luustiku 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, rabdomüolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne nekroos/puusa nekroos*, kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalfunktsiooni häire, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreksia, 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

* Järgnevatest imatiniibi kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad kõrvaltoimeteatistid ning ka tõsised kõrvaltoimed, millest on teatatud hetkel käimasolevates uuringutes,

laiendatud juurdepääsu programmides, kliinilise farmakoloogia uuringutes ja kinnitamata näidustuste uuringutes. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisest on populatsiooni suurus teadmata, siis pole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi ekspositsiooniga.

- 1 Pneumooniast 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 Turuletulekujärgselt on täheldatud ravi ajal imatiniibiga või pärast ravi lõppu lihaste ja luustiku valu.
- 10 Lihaste ja luustiku valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
- 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelarenenud haiguse, rasketee infektsioonide, raske 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 tsütopeeniade esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$) vastavalt 3,6% ja vähem kui 1% patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide kestuse mediaan oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli 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 GIST patsientidel täheldati uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasise verejooksudega. III ja IV astme neutropeeniat täheldati vastavalt 7,5% ja 2,7% patsientidest ning III astme trombotsütopeeniat 0,7% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei tekkinud IV astme trombotsütopeeniat. Leukotsüütide ja neutrofiilide arvu langus tekkis peamiselt ravi esimese kuue nädala jooksul ja pärast seda püüsid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($< 5\%$) või bilirubiini ($< 1\%$) taseme tugevat tõusu täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide kestuse mediaan oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüsides 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 (aspartaataminotransferaas) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

BCR-ABL TKI kasutamisel on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest. Mõnel juhul tekkis äge

maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mis viis maksasiirdamiseni või lõppes surmaga (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, nahalööve, 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, valu seedetraktis.

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

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

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: proteiini 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 (PDGFRalfa ja PDGFRbeta). 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 värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinevad Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoblastse leukeemia (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvujarakke kasutatavatel *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvjavastast 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. 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.

Kroonilise müeloidse leukeemia kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progresseerumisvabal elulemusel. Ei ole tehtud kontrollrühmaga uuringuid, mis näitaksid kliinilist kasu, nagu haigusega seotud sümptomite nõrgenemine või elulemuse paranemine.

Läbi on viidud suur rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring Philadelphia kromosoompositiivse (Ph+) blastses kriisis KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

Müeloidne blastne kriis: Osales 260 patsienti müeloidse blastse kriisiga. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisi raviks („eelnevalt ravitud patsiendid“) ja 165 (63%) ei olnud ravi saanud („ravimata patsiendid“). Esimesed 37 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel 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 vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena. 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%, $p=0,022$). Hinnanguline elulemuse mediaan oli 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 esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

Tabel 2 Ravivastus KML uuringutes täiskasvanutel

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis ($n=260$)
	Patsientide % osakaal (CI _{95%})
Hematoloogiline ravivastus	31% (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus ¹	8%
Leukeemia tunnuste puudumine	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ²	15% (11,2...20,4)
Täielik	7%
(Kinnitunud ³) [95% CI]	(2%) [0,6...4,4]
Osaline	8%

¹ **Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥ 4 nädalat):**
Täielik hematoloogiline ravivastus: [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, lüüdis blaste $< 5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus]
Leukeemia tunnuste puudumine: Samad nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$
Kroonilise staadiumi taastumine: lüüdis ja perifeerses veres blaste $< 15\%$, blaste+promüelotsüüte lüüdis ja perifeerses veres $< 30\%$, perifeerses veres basofiile $< 20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas.

² **Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid:**

Oluline ravivastus hõlmab nii täielikku kui osalist ravivastust: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%)

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

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 kemoterapiat 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 esmakordse kroonilises faasis KML 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. Imatiniibi ravi tulemusel tekkis esmakordse KML diagnoosiga lastel kiire ravivastus, pärast 8-nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78% patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65% 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, keskmine oli Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal 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).

Kliinilised Ph+ ALL uuringud

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

Tulemused, mis saadi neljas mittekontrollitud kliinilises uuringus (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) osalenud 211 äsja diagnoositud Ph+ ALL patsiendilt, olid kooskõlas ülalkirjeldatud tulemustega. Imatiniib kombinatsioonis induktsioon-kemoterapiaga (vt tabel 3) 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). Haigusevaba elulemus ja üldine elulemus ületasid konstantselt ühe aasta ja olid kõrgemad varasema kontrollgrupi näitajatest (haigusevaba elulemus p < 0,001; üldine elulemus p < 0,0001) kahes uuringus (AJP01 ja AUS01).

Tabel 3 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 päevadel 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 tsüklit)
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 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 (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 ravi imatiniibiga (340 mg/m² ööpäevas) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniibiga ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniib-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniib-ravi 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 4 Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

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

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

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, i.v. = intravenoosne, s.c. = subkutaanne, i.t. = intratekaalne, p.o. = suukaudne, i.m. = intramuskulaarne, ARA-C = tsütaraabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubitsiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, E. Coli L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG asparaginaas, MESNA= 2-merkaptotoetaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on < 0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grey

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

Retsidiveerunud/refraktaarne Ph+ ALL: Kui imatiniibi kasutati monoteerapiana

retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL patsientidel, saavutasid 411 uuritust 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 keskmine üldine elulemus 401 uuritud patsiendi seas oli 4,9...9 kuud. Andmed olid samad täiendavas analüüsis, mis hõlmas patsiente vanuses 55 aastat ja vanemad.

Kliinilised MDS/MPD 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 mitmekeskses 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, keda raviti imatiniibi annusega 400 mg 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 kasvaja PDGFRbeeta 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 valideeritud hindamine, olid täieliku hematoloogilise, täieliku tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse määrad vastavalt 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) ja 11/17 (64,7%).

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD 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 üheteistkümmest patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest 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 liitranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse kestuse 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. 4 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 mitmekeskses 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 imatiniibiga annuses 100 mg kuni

1000 mg ööpäevas. Lisaks sellele on 35 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 olid 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 südame, närvisüsteemi, naha ja nahaaluskoe, respiratoorse, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsete ja seedetrakti organsüsteemide osas.

HES/KEL diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3 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.

Kliinilised PDFS uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 PDFS-ga patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFS-ga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaseerunud, algse resektsiooni järel lokaalselt retsidiiveeruva PDFS-ga, 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 mediaanne ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest 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. Viiel patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)] või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil imatiniibiga ravivastuse saanutel.

PDFS diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3 publikatsioonis kirjeldati viit (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 kinetilisi omadusi plasmas analüüsiti 1. päeval ning kas 7. või 28. päeval, kui oli saavutatud püsiv plasmakontsentratsioon.

Imendumine

Imatiniibi 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, tsütarabiin, erütromütsiin, flukonasool, hüdroksüürea, norfloksatsiin, penitsilliin V) pärssisid ainult erütromütsiin (IC_{50} 50 mikroM) ja flukonasool (IC_{50} 118 mikroM) 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 ($K_i = 34,7$ mikroM) 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 eritus metaboliitidena.

Farmakokineetika plasmal

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.

Populatsiooni farmakokineetika

KML patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika 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 kaaluval 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 lastel. Lastel andsid annused 260 mg/m² 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 annust manustati üks kord ööpäevas korduvalt.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) laste kokkuvõtliku populatsiooni farmakokineetika 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 laste 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 ilmnemise olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi ekspositsioon erineva raskusastmega maksafunktsiooni häirega 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.

Korduvtoksilisuse uuringutes ilmnemise 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, ilmnemise 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 nefroosina. Vere urea (*blood urea nitrogen*, BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnemise 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise ravi korral imatiniibiga 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 kehapiindala 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 test), *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.

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 kehapiindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnemise annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnemise ka koertel 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 ilmnemise. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnemise emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnemise 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 pisut vähenes nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeta tase (*no observed effect level*, NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast 800 mg annusest).

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/vähenev ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenu annuste ≤ 30 mg/kg kasutamisel.

Juveniilsetel rottidel läbi viidud arengutoksilisuse uuringus ei tuvastatud uusi sihtelundeid (10. kuni 70. sünnijärgne päev) võrreldes täiskasvanud rottide teadaolevate sihtelunditega. Juveniilse toksilisuse uuringus täheldati mõju kasvule, tupe avanemise ja eesnaha eraldumise hilinemist ligikaudu 0,3 kuni 2 korda suuremate plasmakontsentratsioonide juures võrreldes keskmise laste plasmakontsentratsioonidega maksimaalse soovitatava annuse 340 mg/m² korral. Lisaks täheldati juveniilsetel katseloomadel (pesast võõrutamise ajal) suuremuse ligikaudu 2-kordset suurenemist võrreldes keskmise laste plasmakontsentratsiooniga maksimaalse soovitatava annuse 340 mg/m² korral.

Imatiniibi annustega 15 mg/kg, 30 mg/kg ja 60 mg/kg ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensuse uuringus 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 prepuutsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, prepuutsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnääre, neerulealised ja mao mittegländulaarne osa.

Prepuutsiaal- 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 ööpäevasele 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, neerulealise beniigsed ja maliigsed medullaartuumorid ja mao mittegländulaarse osa papilloomid/kartsinomid olid täheldatavad annuse 60 mg/kg ööpäevas kasutamisel, mis vastab ligikaudu 1,7- või 1-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimesel annuse 400 mg ööpäevas või 800 mg ööpäevas ja 1,2-kordsele ekspositsioonile 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

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Povidoon (E1201)
Krospovidoon (tüüp A) (E1202)
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid

Pakendis on 10, 20, 30, 60, 90, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC/alumiinium blistrid

Pakendis on 10, 20, 30, 60, 90, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else Kröner Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

Imatinib Fresenius Kabi, 100 mg: 905616
Imatinib Fresenius Kabi, 400 mg: 905716

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.04.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019