

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Imatiniib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Pruunikas-oranžid, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoonest mõlemal pool sisse pressitud märgistus „IM” ja „T1” ning teine külg on sile.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Accord on näidustatud

- täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide 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+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanud ja lapatsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomiga äge lümfoidne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kaugelearenenud hüpereosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

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). Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine täiskasvanutele KML korral

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

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

Imatiniibi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriis 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) aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja leukeemiaga mitteseotud raske neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi; varema saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m²). Kroonilises faasis ja kaugelearenenud KML korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m² ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja 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/m² suurendamine kuni annuseni 570 mg/m² (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 vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatiniibi soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel 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 värskest diagnoositud Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (Ph+ ALL) täiskasvanud patsientide ravis kombinatsioonis kemoterapiaga ravi induktsiooni-, konsolidatsiooni- ja säilitusfaasis (vt lõik 5.1). Imatiniibravi kestus võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem imatiniibi manustamine andnud paremaid tulemusi.

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteeraapia 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/m²). Ph+ ALL korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m² ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Imatinib Accord'i soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg/ööpäevas.

Ravi kestvus: 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 täiskasvanud patsientide puhul on Imatinib Accord'i soovitatav ööpäevane annus 100 mg.

Annuse suurendamist 100 mg-lt kuni 400 mg-ni võib kaaluda, kui ilmneb ebapiisav ravivastus ja puuduvad kõrvaltoimed.

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine PDFS korral

Imatiniibi soovitatav annus PDFS täiskasvanud 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 niikauaks, 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-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).

		3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Imatinib Accord'i ravi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m^2)	Neutrofiilide absoluutarv on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Imatinib Accord'i ravi vähendatud annusega 260 mg^2 .
KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $<0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Imatinib Accord'i 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 Imatinib Accord'i ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taasalustada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m^2)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $<0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Imatinib Accord'i annust kuni annuseni 260 mg/m^2 . 3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m^2 . 4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Imatinib Accord'i ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taasalustada ravi annusega 200 mg/m^2 .
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i 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 Imatinib Accord'i ravi

		vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

Maksa funktsioonihäirete klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaataminotransferaas

Neerupuudulikkus: Neerufunktsiooni häirega või dialüüsi saavatele patsientidele tuleb algannusena manustada minimaalne soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Siiski soovitakse 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.

Kasutamine lastel: Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1). Vähene on Imatinib Accord'i kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral.

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

Manustamisviis

Määratud ravimi annus tuleb manustada suukaudselt koos toidu ja suure klaasi veega selleks, et minimeerida seedeelundite ärrituse riski. 400 mg või 600 mg annused tuleb manustada üks kord päevas ning 800 mg suurune ööpäevane annus tuleb manustada kaks korda päevas hommikul ja õhtul 400 mg.

Patsiendid, kes ei saa õhukese polümeerkattega tablette neelata võivad tableti lahustada klaasis mineraalvees või õunamahlas. Vajalik arv tablette tuleb panna sobiliku kogusega vedelikuga täidetud klaasi (ligikaudu 50 ml vedelikku 100 mg tableti kohta ja 200 ml vedelikku 400 mg tableti kohta) ning segada lusikaga. Lahus tuleb manustada koheselt peale tableti täielikku lahustumist vedelikus.

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 inhibiitorite, asooli tüüpi seenevastaste ainete, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (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 imatiniibile 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 imatiniib-ravi 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, kaasarvatud 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 (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kaalutõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi. 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 süsteemsete steroidide (1...2 mg/kg) profülaktilist kasutamist ravi alguses ühe kuni kahe nädala jooksul koos imatiniibiga.

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST 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 imatiniib-ravi katkestamist.

Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi tõttu on enne imatiniib-ravi 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 Imatinib Accord-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. Imatinib Accord-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).

Laboratoorsed analüüsid

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

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

Neerufunktsiooni häirega 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 neerufunktsiooni raske häirega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

Lapsed

Lastel ja prepuberteedis noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. Pikaajalise imatiniibravi kaugtulemused laste kasvule on teadmata. Seetõttu soovitatakse

imatiniibravi saavate laste kasvu 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 (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, 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 või 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 pärsvib 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 metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1,16...1,30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoproloolravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni Ki 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.

Türeoidektoomia läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini plasmakontsentratsioon väheneda (vt lõik 4.4). Seetõttu on ettevaatus vajalik. 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 suurenedada 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 efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Imatiniibi'it kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansest 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 väljaarvatud 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 piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust päevas, on kogu plasmakontsentratsioon madal (~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 Imatinib Accord'i ja selle mõju kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast Imatinib Accord'i ravi ajal, peaksid konsulteerima oma arstiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutuse profiili kokkuvõte

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid. Kõrvaltoimete põhjuslikkust on 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% aktseleeratsioonifaasis 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 eripärast. 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 rasked ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihasvalu, lihaskrambid ja lööve. 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. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutusalaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral. Kuigi ohutusalased andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, ei ole uusi ohtusid lastel idenfititseeritud.

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 rasked või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalaseid leide.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuht, 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, sagedasemad 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</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 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, febriline neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu 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>Teadmata:</i>	Ajuturse*
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärv neuriiit
Silma kahjustused	
<i>Sage:</i>	Silmalagude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakooa 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, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispudulikkus ¹⁰ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , röhitsused, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keeliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<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>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine,

	fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, 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*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, skeetilihaste valu, sh lihasvalu, liigesvalu, luuvalu ⁹
<i>Sage:</i>	Liigete tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigete ja lihaste jäikus
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne luunekroos/puusaluu 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, 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 turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad spontaansed kõrvaltoimeteatased ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

- 1 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 Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC)

- 6+7 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 ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
- 10 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelearenenud 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 $< 50 \times 10^9/l$) 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 keskmine kestus 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 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 kasvajasest 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 keskmine kestus 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 ALT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaataminotransferaasi) 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, 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 aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

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

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakvastased ained, 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), koloniaid 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 pärssis valikuliselt proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoidse leukeemia (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvajakarakke kasutataval *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvajakvastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidel pärineva kasvufaktori (PDGF) ja PDGF-Ri retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGF-i 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.

Kliinilised KML uuringud

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

Läbi on viidud kolm suurt rahvusvahelist avatud kontrollgrupita II faasi uuringut Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) kaugelearenenud, blastses kriisis või aktseleeratsioonifaasis KML patsientidel, teiste Ph+ leukeemiatega patsientidel või kroonilises staadiumis, kuid eelnevalt ebaõnnestunud α -interferoonraviga KML patsientidel. Üks suur avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud III faasi uuring on tehtud äsja diagnoositud Ph+ KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi 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 kuue 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 5 MRÜ/m²/ööpäevas subkutaanselt kombinatsioonis subkutaanse Ara-C annusega 20 mg/m²/ööpäevas 10 päeva/kuus.

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

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

(Parim reaktsioon)	Imatiniib n=553	IFN+Ara-C N=553
Hematoloogiline 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 CyR 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, Fischeri täpne test		
** Molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetest		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):		
Leukotsüütide arv $10 \times 10^9/l$, trombotsüüte $450 \times 10^9/l$, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres <math><5\%</math>, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile <math><20\%</math>, 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 pöörtranskriptaasi PCR meetodil).		

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

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati imatiniibi rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37 (6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi, 31 (5,6%) juhul olulise tsütogeneetilise ravivastuse kaoga, 15 (2,7%) juhul täieliku hematoloogilise ravivastuse kaoga või leukotsüütide arvu suurenemisega ning 10 (1,8%) juhul KML'ga mitteseotud surmadega. IFN+Ara-C rühmas täheldati aga 165 (29,8%) progresseerumise juhtu, millest 130 ilmsesid 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. Imatiniib-ravi toimet elulemusele kroonilises faasis, äsja diagnoositud KML puhul on täiendavalt uuritud ülaltoodud imatiniibi andmete retrospektiivses analüüsis koos esmaste andmetega ühest teisest III faasi uuringust, kus IFN+Ara-C ($n=325$) kasutati samasuguse skeemi alusel. Selles retrospektiivses analüüsis demonstreeriti imatiniibi paremust IFN+Ara-C ees üldise elulemuse suhtes ($p<0,001$); 42 kuu jooksul suri 47 (8,5%) imatiniibi patsienti ja 63 (19,4%) IFN+Ara-C patsienti.

Tsütogeneetilise ravivastuse ja molekulaarse ravivastuse määral oli ilmne toime pikaajalistele ravitulemustele imatiniib-ravi saanud patsientidel. 84. kuuks ei olnud aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi progresseerunud 96% (93%) patsientidest, kes olid 12. kuuks saavutanud täieliku (osalise) tsütogeneetilise ravivastuse, ning ainult 81% patsientidest, kellel puudus 84. kuul oluline tsütogeneetiline ravivastus ($p<0,001$ üldiselt, $p=0,25$ võrreldes täielikku ja osalist tsütogeneetilist ravivastust). Patsientidel, kellel esines täielik Bcr-Abl transkriptide arvu vähemalt 3-logaritmiline

vähenev 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 tsütogeneetiline 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) IFN-i ravi annustega $\geq 25 \times 10^6$ RÜ/nädalas ja olid kõik hilises kroonilises staadiumis; diagnoosist oli möödunud keskmiselt 32 kuud. Uuringu esmane tulemusväljund oli oluline tsütogeneetiline 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.

Aktseleeratsioonifaas. Osales 235 täiskasvanud patsienti KML aktseleeratsioonifaasis. Esimesed 77 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ning ülejäänud 158 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline ravivastus, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise 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 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 vastuse saavutamine, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena (kasutati samu kriteeriume nagu aktseleeratsioonifaasi uuringus). Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise vastuse (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 vastus esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

Tabel 3 Ravivastus KML uuringutes täiskasvanutel

	Uuring 0110 37 kuu andmed Krooniline stadium, IFN ebaõnnestumine (n=532)	Uuring 0109 40,5 kuu andmed Aktseleeratsioonifaas (n=235)	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n=260)
	Patsientide % (CI _{95%})		
Hematoloogiline ravivastus ¹ Täielik hematoloogiline ravivastus Leukeemia tunnuste puudumine Kroonilise staadiumi taastumine	95% (92,3...96,3) 95% Ei ole kohaldatav Ei ole kohaldatav	71% (65,3...77,2) 42% 12% 17%	31% (25,2...36,8) 8% 5% 18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ² Täielik (Kinnitatud ³) [95% CI]	65% (61,2...69,5) 53% (43%) [38,6...47,2] 12%	28% (22,0...33,9) 20% (16%) [11,3...21,0] 7%	15% (11,2...20,4) 7% (2%) [0,6...4,4] 8%

¹ **Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):**
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).

² **Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid:**

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

³ Täielik tsütogeneetiline vastus 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 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 vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus 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. Imatiniibravi 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, 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 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapia korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoteraapia puhul (96,3% vs. 50%; $p=0,0001$). Kui ravi imatiniibiga kasutati patsientidel, kes ei reageerinud üldse või reageerisid kemoteraapiale 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 kemoteraapia grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi ($p=0,02$). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoteraapiat (tabel 3) 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-kemoteraapiaga (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). 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 Kemoteraapia 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 koguannus 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 /päevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteeraapia: kemoteeraapia 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/päevas 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	

Lapspatsiendid: 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 imatinib'it (340 mg/m²/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoteeraapiaga pärast induktsioonravi. imatinib'it manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatinib'iga ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatinib-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatinib-ravi kestus päevades esimese kemoteeraapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatinib'i ekspositsioon koos kemoteeraapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoteeraapiat ilma imatinib'ita (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 Kemoteeraapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonirühm 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 Ifosfamiid (1,8 g/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m ² /annus q3h, x 8 annust/ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 µg/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
Konsolidatsioonirühm 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (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 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. päeval ARA-C (3 g/m ² /annus q 12 h x 4, IV): päevadel 2 ja 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle nadiirväärtuse
Reinduktsioonirühm 1 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päeval G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
Reinduktsioonirühm 2 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /anus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päev G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
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 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 8...28 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 MESNA IV päevadel 29...33

	G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) 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 /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) Tsükliid 6...12	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, 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-merkaptotetaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grei

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

Retsidiveeruv/refraktaarne Ph+ ALL. Kui imatiniibi kasutati monoterapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL 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, 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 imatiniibi'i patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvaja PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 Imatiniibi'it kasutanud patsiendi ööpäevane 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 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 liittranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

MDS/MPD diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 4-s 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. 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 olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFRalfa positiivsed 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 keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s 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.

PDFS kliinilised uuringud

Ühes avatud mitmekeskses II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFSga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiveeruva 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 keskmine kestus 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

Imatiniibi kasutamisel on keskmine absoluutne biosaadavus 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 ¹⁴C-märgistatud suukaudset annust leiti 7 päeva jooksul ligikaudu 81% annusest,

sellest osa väljaheites (68% annusest) ja osa uriinis (13% annusest). Muutumatuult eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites), ülejäänuna 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.

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 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 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) lapspatientide 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 lapspatientide 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 plasmal. 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 maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Imatiniibi prekliinilist ohutuse profiili hinnati rottidel, koertel, ahvidel ja küülikutel.

Korduva annusega 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 kerget kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme

kerget 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 (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnis 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (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 supressioonid olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniibi 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 keha pindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenu annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnis 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 ilmnenu. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnis emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenu 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. F_1 järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F_1 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 (NOEL) nii emasloomade kui F_1 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 umbes võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedamine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenu 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/päevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/päevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/päevas 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 mitteglandulaarne osa.

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

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:

Hüpromelloos 6 cps (E464)
Mikrokristalliline tselluloos pH 102
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 6 cps (E464)
Talk (E553b)
Polüetüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

PVC/PVdC/Alu blistrid
24 kuud.

Alu/Alu blistrid
2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PVdC/Alu blistrid
Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Alu/Alu blistrid
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/Alu või Alu/Alu blistrid
Pakend sisaldab 20, 60, 120 või 180 õhukese polümeerkattega tabletti.

Imatinib Accord 100 mg tabletid on saadaval ka PVC/PVdC/Alu ühekordse annusega perforeeritud blisterpakendites suurusega 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 või 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01-07-2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett
Imatiniib

Accord 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Pruunikas-oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoonest mõlemal pool sisse pressitud märgistus „ IM ” ja „ T2 ” ning teine külg on sile.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Accord on näidustatud

- täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide 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+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanud ja lapspatsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomiga äge lümfoidne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kauglearenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

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). Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste

korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine täiskasvanutele KML korral

Imatinib Accord'i soovitatav annus kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel on 400 mg/ööpäevas. KML on kroonilises faasis, kui kõik järgmised kriteeriumid on täidetud: blaste on veres või lüüdis <15%, basofiile on perifeerses veres <20%, trombotsüüte >100x10⁹/l.

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

Imatiniibii soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriis diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või lüüdis ≥ 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) aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja leukeemiaga mitteseotud raske neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi; varema saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m²). Kroonilises faasis ja kaugelearenenud KML korral soovatakse lastele annust 340 mg/m² ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja 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/m² suurendamine kuni annuseni 570 mg/m² (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 vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatiniibii soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel 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 värskelt diagnoositud Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (Ph+ ALL) täiskasvanud patsientide ravis kombinatsioonis kemoteraapiaga ravi induktsiooni-, konsolidatsiooni- ja säilitusfaasis

(vt lõik 5.1). Imatiniib ravi kestus võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem imatiniibi manustamine andnud paremaid tulemusi.

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteeraapia 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

Imatinib Accord'i soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg/ööpäevas.

Ravi kestvus: 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 täiskasvanud patsientide puhul on Imatinib Accord'i soovitatav ööpäevane annus 100 mg.

Annuse suurendamist 100 mg-lt kuni 400 mg-ni võib kaaluda, kui ilmneb ebapiisav ravivastus ja puuduvad kõrvaltoimed.

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine PDFS korral

Imatiniibi'i soovitatav annus PDFS täiskasvanud 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 niikauaks, 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-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ööpäevas annusele $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ /ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD (algannus 400 mg) HES/KEL (annus	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/või	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema

400 mg)	trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Imatinib Accord'i ravi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Imatinib Accord'i ravi vähendatud annusega 260 mg ² .
KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on <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 Accord'i 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 Imatinib Accord'i ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥20 x 10 ⁹ /l, seejärel taasalustada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv on <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 Accord'i annust kuni annuseni 260 mg/m ² . 3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m ² . 4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Imatinib Accord'i ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥20 x 10 ⁹ /l, seejärel taasalustada ravi annusega 200 mg/m ² .
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada Imatinib Accord'i ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Imatinib Accord'i annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte on

		<50 x 10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Imatinib Accord'i ravi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

Maksa funktsioonihäirete klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaataminotransferaas

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.

Kasutamine lastel: Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1). Vähene on Imatinib Accord'i kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral.

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

Manustamisviis

Määratud ravimi annus tuleb manustada suukaudselt koos toidu ja suure klaasi veega selleks, et minimeerida seedeelundite ärrituse riski. 400 mg või 600 mg annused tuleb manustada üks kord päevas ning 800 mg suurune ööpäevane annus tuleb manustada kaks korda päevas hommikul ja õhtul 400 mg.

Patsiendid, kes ei saa õhukese polümeerkattega tablette neelata võivad tableti lahustada klaasis mineraalvees või õunamahlas. Vajalik arv tablette tuleb panna sobiliku kogusega vedelikuga täidetud klaasi (ligikaudu 50 ml vedelikku 100 mg tableti kohta ja 200 ml vedelikku 400 mg tableti kohta) ning segada lusikaga. Lahus tuleb manustada koheselt peale tableti täielikku lahustumist vedelikus.

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 inhibiitorite, asooli tüüpi seenevastaste ainete, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (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 türeoidektoomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniib-ravi 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, kaasarvatud 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 (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kaalutõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi. 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 äräjätmist. 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 süsteemsete steroidide (1...2 mg/kg) profülaktilist kasutamist ravi alguses ühe kuni kahe nädala

jooksul koos imatiniibiga.

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST 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 imatiniib-ravi katkestamist.

Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi tõttu on enne imatiniib-ravi soovitatav kliiniliselt olulise dehüdratsiooni korrigeerimine ja kõrge kusihappesisalduse ravi (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi reaktiivatsioon

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 Imatinib Accord-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. Imatinib Accord-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).

Laboratoorsed analüüsid

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

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

Neerufunktsiooni häirega 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 neerufunktsiooni raske häirega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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

Lapsed

Lastel ja prepuberteedis noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse

esinemist. Pikaajalise imatiniibravi kaugtulemused laste kasvule on teadmata. Seetõttu soovitatakse imatiniibravi saavate laste kasvu 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 (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, 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 või 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 pärsvib 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 metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1,16...1,30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni Ki 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.

Türeidektoomia läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini plasmakontsentratsioon väheneda (vt lõik 4.4). Seetõttu on ettevaatus vajalik. 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 suurenedada 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 efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Imatiniibi'it kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansest 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 väljaarvatud 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 piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust päevas, on kogu plasmakontsentratsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annuse mõju lapsele on teadmata, ei tohi imatiniibi kasutada last rinnaga toita.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutuse profiili kokkuvõte

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid. Kõrvaltoimete põhjuslikkust on 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% aktseleeratsiooniafaasis 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. 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 rasked 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 neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoteraapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutusosalaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral. Kuigi ohutusosalased andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, 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 rasked või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusosalaseid leide.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksiku juht, 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, sagedasemad 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</i> , nasofarüngiit, pneumoonia ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febriilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia

Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu 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>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärv 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, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispuudulikkus ¹⁰ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , röhitsused, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<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>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, 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*, ravimlööve koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, skeetilihaste valu, sh lihasvalu, liigesvalu, luuvalu ⁹
<i>Sage:</i>	Liigete tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigete ja lihaste jäikus
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rbdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne luunekroos/puusalu 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>	Günekomaestia, 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 turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad spontaansed kõrvaltoimeteatistid ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

- 1 Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
- 2 Peavalu oli kõige sagedasem GIST patsientidel.
- 3 Patsientaasta 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 Pleura efusioonist 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 ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
- 10 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelearenenud 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 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 keskmine kestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamise 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 kasvajasest 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 vähendamise või ravi ajutise katkestamisega (selliste episoodide keskmine kestus 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 ALT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaat aminotransferaas) 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist

võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, 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, lihaskrambid, 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 aminotransferaaside 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 valgeverelibledede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE01

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärssib 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 pärssib tugevalt BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. Aine pärssis valikuliselt proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoidse leukeemia (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvajakasvatajate kasutamisel *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvajakasvatajate toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidel pärineva kasvufaktori (PDGF) ja PDGF-Ri retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärssib PDGF-i 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.

Kliinilised KML uuringud

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

Läbi on viidud kolm suurt rahvusvahelist avatud kontrollgrupita II faasi uuringut Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) kaugelearenenud, blastses kriisis või aktseleeratsioonifaasis KML patsientidel, teiste Ph+ leukeemiatega patsientidel või kroonilises staadiumis, kuid eelnevalt ebaõnnestunud α -interferoonraviga KML patsientidel. Üks suur avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud III faasi uuring on tehtud äsja diagnoositud Ph+ KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi 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 monoteeraapiat α -interferooni (IFN) ja tsütarabiini (Ara-C) kombinatsiooniga. Patsiendid, kellel puudus ravivastus (täieliku hematoloogilise vastuse puudumine kuue 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 5 MRÜ/m²/ööpäevas subkutaanselt kombinatsioonis subkutaanse Ara-C annusega 20 mg/m²/ööpäevas 10 päeva/kuus.

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

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

(Parim reaktsioon)	Imatiniib n=553	IFN+Ara-C N=553
Hematoloogiline 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 CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline	34 (6,1%)	65 (11,8%)

ravivastus n (%)		
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, Fischeri täpne test		
** Molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetest		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):		
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 hinnangfunktsiooni kasutades, mille puhul ravivastuse puudumised tsenseeriti viimase läbivaatuse kuupäeval. Seda hinnangfunktsiooni kasutades saadud kumulatiivsed ravivastuse sagedused esmavaliku imatiniib-ravi puhul vahemikus 12 kuni 84 kuud paranesid järgmiselt: täielik hematoloogiline ravivastus vastavalt 96,4% ning 98,4% ja täielik tsütoloogiline ravivastus vastavalt 69,5% ning 87,2%.

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati imatiniibi rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37 (6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleratsioonifaasi/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 ilmsesid esmavaliku IFN+Ara-C ravi ajal.

Patsientide osa, kelle haigus ei progresseerunud 84 kuu möödudes aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi, oli imatiniibi rühmas oluliselt kõrgem kui IFNi rühmas (92,5% versus 85,1%, p<0,001). Aktseleratsioonifaasi 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. Imatiniib-ravi toimet elulemusele kroonilises faasis, äsja diagnoositud KML puhul on täiendavalt uuritud ülaltoodud imatiniibi andmete retrospektiivses analüüsis koos esmaste andmetega ühest teisest III faasi uuringust, kus IFN+Ara-C (n=325) kasutati samasuguse skeemi alusel. Selles retrospektiivses analüüsis demonstreeriti imatiniibi paremust IFN+Ara-C ees üldise elulemuse suhtes (p<0,001); 42 kuu jooksul suri 47 (8,5%) imatiniibi patsienti ja 63 (19,4%) IFN+Ara-C patsienti.

Tsütogeneetilise ravivastuse ja molekulaarse ravivastuse määral oli ilmne toime pikaajalistele ravitulemustele imatiniib-ravi saanud patsientidel. 84. kuuks ei olnud aktseleratsioonifaasi/blastsesse kriisi progresseerunud 96% (93%) patsientidest, kes olid 12. kuuks saavutanud täieliku (osalise) tsütogeneetilise ravivastuse, ning ainult 81% patsientidest, kellel puudus 84. kuul oluline

tsütogeneetiline ravivastus ($p < 0,001$ üldiselt, $p = 0,25$ võrreldes täielikku ja osalist tsütogeneetilist ravivastust). Patsientidel, kellel esines täielik Bcr-Abl transkriptide arvu vähemalt 3-logaritmiline vähenemine pärast 12-kuulist ravi, oli 99% tõenäosus jääda 84 kuuks aktseleeratsioonifaasi/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 tsütogeneetiline 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 $\geq 25 \times 10^6$ 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.

Aktseleeratsioonifaas. Osales 235 täiskasvanud patsienti KML aktseleeratsioonifaasis. Esimesed 77 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ning ülejäänud 158 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline ravivastus, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise 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 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 vastuse saavutamine, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena (kasutati samu kriteeriume nagu aktseleeratsioonifaasi uuringus). Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise vastuse (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 vastus esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

Tabel 3 Ravivastus KML uuringutes täiskasvanutel

	Uuring 0110 37 kuu andmed Krooniline stadium, IFN ebaõnnestumine (n=532)	Uuring 0109 40,5 kuu andmed Aktseleeratsioonifaas (n=235)	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n=260)
	Patsientide % (CI _{95%})		
Hematoloogiline ravivastus ¹ Täielik hematoloogiline ravivastus	95% (92,3...96,3) 95%	71% (65,3...77,2) 42%	31% (25,2...36,8) 8%
Leukeemia tunnuste puudumine	Ei ole kohaldatav	12%	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	Ei ole kohaldatav	17%	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ² Täielik (Kinnitatud ³) [95% CI]	65% (61,2...69,5) 53% (43%) [38,6...47,2] 12%	28% (22,0...33,9) 20% (16%) [11,3...21,0] 7%	15% (11,2...20,4) 7% (2%) [0,6...4,4] 8%

¹ **Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):**
Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv $10 \times 10^9/l$, trombotsüüte $450 \times 10^9/l$, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres 5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile 20%, puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste 5% ja puudub ekstramedullaarne haaratus]
Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ (ainult 0102 ja 0109)
Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste 15%, blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres 30%, perifeerses veres basofiile 20%, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).

² **Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid:**

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

³ Täielik tsütogeneetiline vastus 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 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 vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus 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. Imatiniibravi 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, 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 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapiaga korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoteraapia puhul (96,3% vs. 50%; $p=0,0001$). Kui ravi imatiniibiga kasutati patsientidel, kes ei reageerinud üldse või reageerisid kemoteraapiale 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 kemoteraapia grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi ($p=0,02$). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoteraapiat (tabel 3) 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-kemoteraapiaga (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). 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 Kemoteraapia 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)	Daunorubiin 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 /päevas 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/päevas 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	

Lapspatsiendid: 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 imatinib'it (340 mg/m²/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatinib'it manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatinib'iga ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatinib-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatinib-ravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatinib'i 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 imatinib'ita (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 raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonirühm 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 Ifosfamiid (1,8 g/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m ² /annus q3h, x 8 annust/ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 µg/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
Konsolidatsioonirühm 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (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 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. päeval ARA-C (3 g/m ² /annus q 12 h x 4, IV): päevadel 2 ja 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle nadiirväärtuse
Reinduktsioonirühm 1 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päeval G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
Reinduktsioonirühm 2 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /anus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päev G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
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 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 8-28 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m ² , IV): päevadel 29...33

	MESNA IV päevadel 29...33 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) 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 /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) Tsükliid 6...12	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, 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-merkaptotetaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grei

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

Retsidiveeruv/refraktaarne Ph+ ALL. Kui imatiniibi kasutati monoterapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL 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, 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 imatiniibi'i patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvavad PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 imatiniibi'it kasutanud patsiendi ööpäevane 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 arutamisel 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 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) pikaajast 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. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

MDS/MPD diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 4-s 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 mitmekeskesuselises 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. 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 olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFRalfa positiivsed 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 keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoehaigused, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoehaigused, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s 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.

PDFS kliinilised uuringud

Ühes avatud mitmekeskesuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFSga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiveeruva 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 keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniprodukt esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

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

Imatiniibi kasutamisel on keskmine absoluutne biosaadavus 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, hüdroksüurea, 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 ¹⁴C-märgistatud suukaudset annust leiti 7 päeva jooksul ligikaudu 81% annusest,

sellest osa väljaheites (68% annusest) ja osa uriinis (13% annusest). Muutumatuult eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites), ülejäänuna 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.

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 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 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 kordult.

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 plasmal. 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 maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Imatiniibi prekliinilist ohutuse profiili hinnati rottidel, koertel, ahvidel ja küülikutel.

Korduva annusega 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 kerget kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme

kerget langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmnas 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 (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnas 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnunud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (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 supressioonid olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniibi 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 keha pindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenu annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnas 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 ilmnenu. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnas emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenu 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. F_1 järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F_1 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 (NOEL) nii emasloomade kui F_1 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 umbes võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedamine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenu 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/päevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/päevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/päevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomiopaatia (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, neerupealis ja mao mittegländulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoraalnäärmete papilloome/kartsinoome täheldati annuste 30 mg/kg/päevas ja suuremad manustamisel, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel vastavalt annuse 400 mg/päevas või 800 mg/päevas kasutamisel ja vastab lastel 0,4-kordsele päevasele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) annuse 340 mg/m²/päevas korral. Ilma täheldatava toimetase (NOEL) oli 15 mg/kg/päevas. 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/päevas kasutamisel, mis vastab ligikaudu 1,7-või 1-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel annuse 400 mg/päevas või 800 mg/päevas ja 1,2-kordsele plasmakontsentratsioonile lastel (AUC põhjal) 340 mg/m²/päevas kasutamisel. Ilma täheldatava toimetase (NOEL) oli 30 mg/kg/päevas.

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:

Hüpromelloos 6 cps (E464)
Mikrokristalliline tselluloos pH 102
Krospovidoon
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 6 cps (E464)
Talk (E553b)
Polüetüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVdC/Alu blistrid

24 kuud.

Alu/Alu blistrid

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PVdC/Alu blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Alu/Alu blistrid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/Alu või Alu/Alu blistrid

Pakend sisaldab 10, 30, või 90 õhukese polümeerkattega tabletti.

Imatinib Accord 400 mg tabletid on saadaval ka PVC/PVdC/Alu ühekordse annusega perforeeritud blisterpakendites suurusega 30x1, 60x1 või 90x1 õhukese polümeerkattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01-07-2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama perioodilised ohutusaruanded juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107(c) punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Imatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerkattega tabletti
60 õhukese polümeerkattega tabletti
120 õhukese polümeerkattega tabletti
180 õhukese polümeerkattega tabletti
30x1 õhukese polümeerkattega tabletti
60x1 õhukese polümeerkattega tabletti
90x1 õhukese polümeerkattega tabletti
120x1 õhukese polümeerkattega tabletti
180x1 õhukese polümeerkattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

PVC/PVdC/Alu blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKUMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib Accord 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
Blister**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Imatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Imatiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerkattega tabletti
30 õhukese polümeerkattega tabletti
90 õhukese polümeerkattega tabletti
30x1 õhukese polümeerkattega tabletti
60x1 õhukese polümeerkattega tabletti
90x1 õhukese polümeerkattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

PVC/PVdC/Alu blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib Accord 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
Blister**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerkattega tabletid
Imatiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerkattega tabletid

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerkattega tabletid

Imatiniib

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imatinib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Accord'i kasutamist
3. Kuidas Imatinib Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Accord ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Accord on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatiniib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad teatud vähitüübid.

Imatinib Accord'i kasutatakse täiskasvanutel ja lastel:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML) ravis.** Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseteks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.
- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) ravis.** Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Accord pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Accord'i kasutatakse täiskasvanutel:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Accord nende rakkude kasvu.
- **Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Accord nende rakkude kasvu.
- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoehaigus, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Accord pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehes kasutame edaspidi nendest haigustest rääkides lühendeid.

Kui teil on küsimusi, kuidas Imatinib Accord toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge

oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Accord'i kasutamist

Imatinib Accord'i määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravimise kogemused.

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid ka juhul, kui need erinevad käesolevas infolehes toodud üldinformatsioonist.

Ärge võtke Imatinib Accord'i:

- kui olete imatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga ilma Imatinib Accord'i võtmata.**

Kui te arvate, et võite olla ülitundlik, kuid ei ole selles kindel, pidage nõu arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Accord'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksa, neerude või südamega.
- kui te võtate ravimit levotüroksiin, kuna teie kilpnääre on eemaldatud.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Imatinib Accord võib põhjustada Bhepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Accord'i võtmist.**

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Accord'iga kaalus väga kiiresti juurde võtate. Imatinib Accord võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Sellel ajal, kui te võtate Imatinib Accord'i, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Accord'i kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Accord'i kasutatakse ka KML raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Accord'i kasutamisest alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Imatinib Accord'i võtvatel mõnedel lastel ja noorukitel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapärastel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu paratsetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Accord'i efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Accord'i toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Accord'i kasutamine vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Accord mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate trombide ennetuseks mõeldud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga

- Imatinib Accord ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Accord'i kasutamisega seotud

- võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Accord'i ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Accord'i võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end ravimi kasutamise ajal tunda uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see juhtub teiega, siis ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega kuni te end jälle hästi tunnete.

3. Kuidas Imatinib Accord'i kasutada

Arst on teile määranud Imatinib Accord'i, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Accord võib aidata teil selle haigusega võidelda.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. On oluline, et teete seda nii kaua kui arst või apteeker on teile öelnud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge lõpetage Imatinib Accord'i võtmist enne, kui arst seda soovib. Kui te ei suuda ravimit võtta nii, nagu arst määras, või kui te tunnete, et seda enam ei vaja, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

Kui palju Imatinib Accord'i võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Accord'i tabletti võtta.

- **Kui teil ravitakse KMLi:**
Sõltuvalt haigusest on tavaline annus ravi alguses kas 400 mg või 600 mg:
 - **400 mg**, mis võetakse nelja 100 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina **üks kord** ööpäevas,
 - **600 mg**, mis võetakse kuue 100 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina pluss kahe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.

KMLi korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (kaheksa 100 mg tabletti või kaks 400 mg tabletti), peaksite võtma neli 100 mg tabletti või ühe 400 mg tableti hommikul ja neli 100 mg tabletti või ühe 400 mg tableti õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**
Algannus on 600 mg, mis võetakse kuue 100 mg või ühe 400 mg pluss kahe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
Algannus on 400 mg, mis võetakse nelja 100 mg või ühe 400 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**
Algannus on 100 mg, mis võetakse ühe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse nelja 100 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**
Annus on 800 mg ööpäevas, mis võetakse nelja 100 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina hommikul ja nelja 100 mg tabletina või ühe 400 mg tabletina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Accord'i tabletti lapsele anda. Imatinib Accord'i annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest. Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML'i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL'i puhul. Ravimit võib anda kas ühekordse ööpäevase annusena või teise võimalusena jagada ööpäevane annus kaheks manustamiskorraks (pool annust hommikul ja pool annust õhtul).

Millal ja kuidas Imatinib Accord'i võtta

- **Võtke Imatinib Accord sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Accord'i.

Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega. Kui te ei suuda tablette neelata, võite need lahustada klaasi gaseerimata vee või õunamahla hulka:

- Võtke ligikaudu 50 ml vedelikku iga 100 mg tableti kohta või 200 ml vedelikku iga 400 mg tableti kohta.
- Segage lusikaga kuni tabletid on täielikult lahustunud.
- Kui tablett on lahustunud jooge koheselt kogu klaasi sisu ära. Lahustamata tableti osad võib jätta tarbimata.

Kui kaua Imatinib Accord'i võtta

Jätkake Imatinib Accord'i võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Accord'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, **võtke viivitamatult ühendust arstiga.** Te võite vajada meditsiinilist abi. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Imatinib Accord'i võtta

- Kui te unustate ühe annuse võtta, võtke see kohe, kui see teile meenub. Kui juba on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke ununenud annus vahele.
- Jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad.

Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega, mis on defineeritud järgnevalt:

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Teavitage oma arsti otsekohe, kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest seisunditest:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 patsienti 10-st) või sage (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10-st):

- Kiire kehakaalu tõus. Imatinib Accord'i ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (raske vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Accord võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalum (kui te ei ole ennast vigastanud).

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 patsienti 100-st) või harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).

- Peapööritustunne, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeruhäirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).
- Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).
- Valu silmades või nägemise halvenemine, verejooks silmades.
- Valu puusas või raskusi käimisega.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tundemärgid).
- Järsku tekkiv naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, pearinglus- või minestamistunne madala vererõhu tõttu (munasarjade või emaka probleemide tunnused).
- Iiveldus, hingeldus, ebaregulaarne südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusi- ja kaltsiumi sisaldus ja madal fosfori sisaldus veres).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu ja ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiivne), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 patsienti 10-st). Peavalu või väsimus.

- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu tõus.

Kui midagi loetletust tekib teil raskel kujul, **informeerige sellest oma arsti.**

Sage (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10-st).

- Anoreksia, kaalukaotus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus, nõrkustunne.
- Unetus.
- Eritis silmadest koos sügeluse, punetuse ja tursega (konjunktiviit), vesised silmad või hägune nägemine.
- Ninaverejooks.
- Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
- Sügelemine.
- Ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine.
- Käte või jalgade tuimus.
- Haavandid suus.
- Liigesvalu tursetega.
- Suukuivus, nahakuivus või silmade kuivus.
- Naha tundlikkuse vähenemine või suurenemine.
- Kuumahood, külmavärinad või öine higistamine.

Kui midagi loetletutest tekib teil raskel kujul, **informeerige oma arsti**.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui midagi loetletutest tekib teil raskel kujul, **rääkige sellest oma arstile**.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imatinib Accord'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

- PVC/PVdC/Alu blistrid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

- Alu/Alu blistrid
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või rikkumise tunnustega.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Accord sisaldab

- Toimeaine on imatiniibmesilaat.
Üks 100 mg õhukese polümeerkattega Imatinib Accord'i tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
Üks 400 mg õhukese polümeerkattega Imatinib Accord'i tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krosповidоon, hüpromelloos 6 cps (E464), magneesiumstearaat ja veevaba kolloidne ränidioksiid. Tableti kate koostisse kuuluvad hüpromelloos 6 cps (E464), talk (E553b), polüetüleenglükool, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Imatinib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikas-oranžid, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoonest mõlemal pool sisse pressitud märgistus „IM ” ja „T1 ” ning teine külg on sile.

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikas-oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoonest mõlemal pool sisse pressitud märgistus „IM ” ja „T2 ” ning teine külg on sile.

Imatinib Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tablette turustatakse pakendites, milles on 20, 60, 120 või 180 tabletti, kuid kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Imatinib Accord 100 mg tabletid on saadaval ka PVC/PVdC/Alu ühekordse annusega perforatsiooniga blisterpakendites suurusega 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 või 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Imatinib Accord 400 mg õhukese polümeerikattega tablette turustatakse pakendites, milles on 10, 30, või 90 tabletti, kuid kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Imatinib Accord 400 mg tabletid on saadaval ka PVC/PVdC/Alu ühekordse annusega perforatsiooniga blisterpakendites suurusega 30x1, 60x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloo hoidja ja tootja

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

Tootja

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

või

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>