

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 12,518 mg laktoosimonohydraattia.

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 50,072 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit

Kovat kapselit, joiden koko on ”3” ja joiden runko-osa ja kärki ovat oranssinväriset.

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

Kovat kapselit, joiden koko on ”00” ja joiden runko-osa ja kärki ovat karamellinväriset.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imatinib medac on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (bcr-abl) -positiivisen (Ph+) kroonisen myeloosin leukemian (KML) hoitoon lapsipotilaille, joiden sairaus on vasta diagnosoitu mutta joille luuytimensiirtoa ei katsota ensisijaiseksi hoitomuodoksi.
- Philadelphia-kromosomipositivisen kroonisen myeloosin leukemian hoitoon lapsipotilaille alfa-interferonihoidon epäonnistuttua kroonisessa vaiheessa tai taudin ollessa blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa.
- aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on Ph+ KML blastikriisivaiheessa.
- kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).
- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.
- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihiihtalekasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.
- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFR:n

uudelleenjärjestäytymistä.

- aikuisten dermatofibrosarcoma protuberans- (DFSP-) potilaiden hoitoon, kun kasvainta ei voida leikata ja aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut ja/tai metastasoitunut DFSP, jota ei voi leikata.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Näyttö imatinibin tehosta aikuis- ja lapsipotilaiden KML:ssa perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja havaittuun aikaan ilman merkkejä taudin etenemisestä, Ph+ ALL:issa ja MDS/MPD:ssä hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen, HES:ssä/CEL:ssä hematologisten vasteiden määrään ja objektiivisten vasteiden määrään aikuispotilaiden DFSP:ssä, jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut. Imatinibin käytöstä on hyvin vähän kokemusta potilailla, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen sairaus ja siihen liittyvää PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä (ks. kohta 5.1). Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:aa lukuun ottamatta kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa tai eloonjäämistä näissä taudeissa, ei ole tehty.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoitto tulee aloittaa tilanteesta riippuen hematologista syöpäsairautta tai pahanlaatuista sarkoomaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Vähintään 400 mg:n annoksille (ks. annostusohjeet alla) on saatavissa 400 mg:n kapseli (jota ei voida jakaa).

Määrätty annos tulee antaa suun kautta aterian yhteydessä ja ison vesilasillisen kera ruuansulatuskanavan ärsytyksen riskin minimoimiseksi. Annokset 400 mg ja 600 mg pitää antaa kerran vuorokaudessa. Sen sijaan 800 mg annos pitää antaa kahdesti vuorokaudessa 400 mg annoksena aamulla ja illalla.

Jos potilas (esim. pediatriinen potilas) ei pysty nielemään kapselia kokonaisuutena, voidaan sen sisältö sekoittaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua.

### Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on  $\geq 30\%$  blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

Hoidon kesto: Kliinisissä tutkimuksissa imatinibihoitoa jatkettiin, kunnes tauti alkoi edetä. Hoidon keskeyttämisen vaikutusta, sen jälkeen kun täydellinen sytogeneettinen vaste on saavutettu, ei ole tutkittu.

Annoksen suurentamista 600 mg:sta suurimpaan annokseen 800 mg (400 mg annosteltuna kahdesti vuorokaudessa) blastikriisissä oleville potilaille voidaan harkita seuraavissa tapauksissa edellyttäen, ettei vaikeita hättävaiikutuksia ja vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombosytopeniaa ole esiintynyt: jos tauti etenee (ajankohdasta riippumatta); jos vähintään 3 kuukauden hoito ei ole tuottanut tyydyttävää hematologista vastetta; jos 12 kuukauden hoito ei ole tuottanut sytogeneettistä vastetta tai jos aiemmin saavutettu hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste häviää. Potilaita on seurattava huolellisesti, kun annosta nostetaan, koska korkeammilla annoksilla voi esiintyä enemmän hättävaiikutuksia.

### Annostus pediatriisille potilaille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Annoksen määrittämisen pediatriisille potilaille tulee perustua kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Kroonisen vaiheen KML:a ja akseleraatiovaiheessa olevaa KML:a sairastaville pediatriisille potilaille suositellaan annosta  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg).

Akseleraatiovaihe on kroonisen vaiheen ja blastikriisin alkamisen välivaihe, ja sen katsotaan olevan ensimmäinen hoitoresistenssin kehittymisen ilmentymä. Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja

yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

Annoksen suurentamista 340 mg/m<sup>2</sup>:stä vuorokaudessa 570 mg/m<sup>2</sup>:een vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg) voidaan harkita seuraavissa tapauksissa edellyttäen, ettei vaikeita haittavaikutuksia ja vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombosytopeniaa ole esiintynyt: jos tauti etenee (ajankohdasta riippumatta); jos vähintään 3 kuukauden hoito ei ole tuottanut tyydyttävää hematologista vastetta; jos 12 kuukauden hoito ei ole tuottanut sytogeneettistä vastetta tai jos aiemmin saavutettu hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste häviää. Potilaita on seurattava huolellisesti, kun annosta nostetaan, koska korkeammilla annoksilla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia.

#### Annostus aikuisille Philadelphia-kromosomiposiitiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Tämän sairauden hoidon hematologisten asiantuntijoiden on valvottava hoitoa kaikissa sen vaiheissa.

Hoitojen ajoitus: Nykytietojen perusteella imatinibivalmisteen on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen, kun sitä käytetään annoksella 600 mg/vrk yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa kemoterapian induktiovaiheessa, konsolidaativaiheessa ja ylläpitovaiheessa (ks. kohta 5.1) aikuispotilaille, joilla on äskettäin todettu Ph+ ALL. Imatinibihoitoon kesto voi vaihdella valitun hoito-ohjelman mukaan, mutta pitempiaikainen altistus imatinibilille on yleensä tuottanut parempia tuloksia.

Imatinibimonoterapiaa annoksella 600 mg/vrk voidaan antaa aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL, ja hoitoa voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee.

#### Annostus lapsille Philadelphia-kromosomiposiitiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan (mg/m<sup>2</sup>). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk (600 mg kokonaisannos ei saa ylittyä).

#### Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD) aikuisille

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu imatinibiannos on 400 mg/vrk.

Hoidon kesto: Toistaiseksi ainoassa tätä aihetta selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa imatinibihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti (ks. kohta 5.1). Hoidon mediaanikesto oli analyysihetkellä 47 kuukautta (24 päivää – 60 kuukautta).

#### Annostus hypereosinofiilisessä oireyhtymässä (HES)/kroonisessa eosinofiilisessä leukemiassa (CEL) aikuisille

Potilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu imatinibiannos on 100 mg/vrk.

Annoksen suurentamista 100 mg:sta 400 mg:aan voidaan harkita, mikäli hoitovaste ei ole riittävä eikä potilaalle ole kehittynyt haittavaikutuksia.

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

#### Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP) aikuisille

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu imatinibiannos on 800 mg/vrk.

#### Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi kaikissa käyttöaiheissa aikuisilla ja pediatriassa potilaille

##### *Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

Jos imatinibin käytön yhteydessä ilmenee muu kuin hematologinen haittavaikutus, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun se on tarkoituksenmukaista haittavaikutuksen vakavuuteen nähden.

Mikäli bilirubiini nousee > 3 x viitearvon normaalin ylärajan tai mikäli transaminaasit nousevat > 5 x yli viitearvon normaalin ylärajan, imatinibihoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut < 1,5 x viitearvon ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet < 2,5 x viitearvon ylärajan. I Imatinibihoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla.

Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa ja pediatriisilla potilailla 340 mg:sta 260 mg:aan per m<sup>2</sup>/vrk.

#### *Hematologiset häirtavaikutukset*

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä vaikean neutropenian ja trombosytopenian vuoksi suositellaan oheisen taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

Käyttöaihe	Neutropenia- ja trombosytopeniatoksisuus	Annostuksen muutos
HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li> </ol>
Kroonisen myeloosin leukemian krooninen vaihe, MDS/MPD (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella.</li> </ol>
Lasten kroonisen myeloosin leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m<sup>2</sup> annoksella.</li> </ol>
Kroonisen myeloosin leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph <sup>+</sup> ALL (aloitusannos 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li> <li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan.</li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:an.</li> <li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielääkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombosyyttiarvo <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.</li> </ol>
Lasten kroonisen myeloisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < $0,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo < $10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li> <li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg/m<sup>2</sup>:aan.</li> <li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg/m<sup>2</sup>:aan.</li> <li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielääkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombosyyttiarvo <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg/m<sup>2</sup>:n annoksella.</li> </ol>
Dermatofibrosarcoma protuberans (aloitusannos 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombosyyttiarvo <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg.</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> ja/tai trombosyyttiarvo tasolle &lt; <math>50 \times 10^9/l</math>, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.</li> </ol>
ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä		
<sup>a</sup> joka ilmenee vähintään 1 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen		

### Erityisryhmät

*Pediatriset potilaat:* Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville alle 1-vuotiaille lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Tietoja käytöstä lapsille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti ja dermatofibrosarcoma protuberans, on hyvin vähän. Tietoja käytöstä hypereosinofiilistä oireyhtymää/kroonista eosinofiilistä leukemiaa sairastaville lapsille ja nuorille ei ole mitään kokemusta.

Imatinibin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä / myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans ja hypereosinofiilinen oireyhtymä / krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka ovat alle 18-vuotiaita, ei ole määritetty kliinisillä tutkimuksilla. Saatavilla olevat julkaistut tiedot on koottu osioon 5.1, mutta mitään suositusta annostuksesta ei voida antaa.

*Maksan vajaatoiminta:* Imatinibi metaboloituu pääosin maksan välityksellä. Potilaille, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta pitää antaa pienintä suositettua annosta 400 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan pienentää, jos potilas ei siedä sitä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

Maksan vajaatoiminta	Maksan toimintakokeen arvot
Lievä	kokonaisbilirubiini: = 1,5 ULN ASAT: > ULN (voi olla normaali tai < ULN, jos kokonaisbilirubiini on > ULN)
Kohtalainen	kokonaisbilirubiini: > 1,5–3,0 ULN ASAT: mikä tahansa arvo
Vaikea	kokonaisbilirubiini: > 3–10 ULN ASAT: mikä tahansa arvo

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

ASAT = asparaattiaminotransferaasi

*Munuaisten vajaatoiminta:* Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat dialyysihoitoa, tulee antaa aloitusannoksena pienin suositeltu vuorokausiannos eli 400 mg. Näiden potilaiden kohdalla suositellaan kuitenkin varovaisuutta. Annosta voidaan pienentää, jos potilas ei siedä sitä. Jos annos on siedetty, sitä voidaan suurentaa, ellei teho ole riittävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Iäkkäät henkilöt:* Imatinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä henkilöillä. Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joista yli 20 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia, ei havaittu iästä merkittävästi riippuvia muutoksia farmakokinetiikassa. Erityinen annossuositus iäkkäille henkilöille ei ole tarpeen.

#### Antotapa

Määrätty annos annostellaan suun kautta ruokailun yhteydessä suuren vesilasillisen kanssa gastrointestinaalisen ärsytysriskin minimoimiseksi. 400 mg:n tai 600 mg:n annokset on annosteltava kerran vuorokaudessa, mutta 800 mg:n vuorokausiannos on annosteltava 400 mg:n annoksena kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja illalla.

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, tabletit voidaan liuottaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä annettaessa imatinibia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. On toimittava varoen, kun imatinibia otetaan proteaasin estäjien, atsolisienilääkkeiden, tiettyjen makrolidien (ks. kohta 4.5), CYP3A4-substraattien, joilla on pieni terapeuttinen leveys (esim. siklosporiini, pimotsidi, takrolimus, sirolimus, ergotamiini, diergotamiini, fentanyyli, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli, kinidiini), tai varfariinin ja muiden kumariinijohdannaisten kanssa (ks. kohta 4.5).

Imatinibin käyttö samanaikaisesti CYP3A4 indusoivien lääkkeiden (esim. deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*)) kanssa saattaa vähentää merkittävästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Siksi voimakkaiden CYP3A4-indusoiden ja imatinibin yhteiskäyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

#### Hypotyreoosi

Potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu ja jotka saavat levotyrokseenikorvaushoitoa, on ilmoitettu kliinistä hypotyreoosia imatinibihoidon aikana (ks. kohta 4.5). Näiden potilaiden kohdalla tyreotropiiniarvoja (TSH-arvoja) on seurattava huolellisesti.

#### Maksatoksisuus

Imatinibi metaboloituu pääosin maksassa ja vain 13 % erittyy munuaisten kautta. Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (lievä, kohtalainen tai vaikea), perifeeristä verenkuvaa ja maksaentsyymejä on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). On huomioitava, että GIST-potilailla saattaa olla maksan metastaaseja, mikä voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

Imatinibin käytön yhteydessä on raportoitu maksavauriotapauksia mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja maksanekroosi. Kun imatinibi yhdistettiin suuriannoksisiin kemoterapiahoitoihin, havaittiin vakavien maksavaikutusten lisääntymistä. Maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti, jos imatinibi yhdistetään kemoterapiahoitoihin, joiden tiedetään voivan aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan. Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen imatinibia -hoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat imatinibia -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Nesteretentio

Vaikeita nestekertymiä (pleuraeffuusio, ödeema, keuhkoödeema, askites, pinnallinen ödeema) on ilmoitettu esiintyneen noin 2,5 %:lla imatinibia saaneista vasta diagnosoiduista KML-potilaista. Siksi potilaiden säännöllistä punnitsemista suositellaan voimakkaasti. Odottamattoman nopean painonnousun syy on selvitettävä tarkasti ja tarvittaessa on ryhdyttävä asianmukaisiin tuki- ja hoitotoimiin. Kliinisisä tutkimuksissa näitä tapahtumia havaittiin useammin iäkkäillä henkilöillä ja henkilöillä joilla oli aiemmin ollut sydänsairauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava potilaiden kohdalla, joilla on sydämen toimintahäiriö.

#### Potilaat, joilla on sydänsairaus

Jos potilaalla on jokin sydänsairaus, sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä tai jos hänellä on aiemmin ollut munuaisten vajaatoiminta, häntä tulee seurata huolellisesti. Kaikki potilaat, joille kehittyy sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan viittaavia merkkejä tai oireita, tulee arvioida ja hoitaa.

Potilailla, joilla on hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES), jossa esiintyy HES-solujen piilevää infiltraatiota sydänlihakseen, imatinibihoidon aloittamisen jälkeiseen HES-solujen degranulaatioon on liittynyt yksittäistapauksissa kardiogeeninen sokki ja vasemman kammion toimintahäiriöitä. Tapaukset ovat olleet ohimeneviä, kun potilaille on annettu systeemisiä steroideja, verenkiertoa on tuettu ja imatinibihoito on väliaikaisesti keskeytetty. Imatinibihoidon yhteydessä on toisinaan ilmoitettu sydämeen kohdistuvia haittatapahtumia, joten imatinibihoidon hyötyjä ja riskejä tulee punnita huolellisesti ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia.

Myelodysplastisen oireyhtymän ja myeloproliferatiivisten sairauksien ja PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymisen yhteydessä voi esiintyä korkeita eosinofiiliarvoja. Potilaille, joilla on hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, ja potilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen sairaus ja korkeat eosinofiiliarvot, tulee harkita kardiologin tutkimusta, sydämen ultraäänitutkimusta ja seerumin troponiinin määrittystä ennen imatinibihoidon aloittamista. Jos tutkimustuloksissa on poikkeavuuksia, kardiologin on ehkä syytä seurata potilaan tilaa, ja systeemisten steroidien antamista estohoitona (1-2 mg/kg) samanaikaisesti imatinibin kanssa ensimmäisten 1–2 viikon ajan tulee harkita.

#### Ruuansulatuskanavan verenvuoto

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut,



raportoitiin sekä ruuansulatuskanavan verenvuotoa että verenvuotoja kasvaimien alueella (ks. kohta 4.8). Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (kuten kasvaimen koko, sijainti tai häiriö hyytymistekijöissä), jotka lisääisivät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja taipumus verenvuotoon ovat osa GIST-tautia, on verenvuodot pyrittävä havaitsemaan ja hoitamaan kaikilla potilailla tavanomaisia tutkimus- ja hoitomenetelmiä käyttäen.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä KML-, ALL- sekä muilla potilailla on raportoitu lisäksi mahalaukun antraalista vaskulaarista ektasiaa, joka on ruuansulatuskanavan verenvuodon harvinainen aiheuttaja (ks. kohta 4.8). Tarvittaessa voidaan harkita Imatinib medac-hoidon keskeyttämistä.

#### Tuumorilyysisyndrooma

Kliinisesti merkittävän nestehukan korjaaminen ja korkeiden virtsahappotasojen alentaminen on suositeltavaa ennen imatinibihoidon aloittamista mahdollisen tuumorilyysisyndrooman (TLS) ilmenemisen vuoksi (ks. kohta 4.8).

#### Laboratoriokokeet

Täydellinen verenkuva on määritettävä säännöllisesti imatinibihoidon aikana. Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden imatinibihoitoon on liittynyt neutropeniaa tai trombosytopeniaa. Näiden sytopenioiden esiintyminen liittyy todennäköisesti kuitenkin hoidettavan taudin vaiheeseen, ja ne olivat tavallisempia kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihetta tai blastikriisiä sairastavilla kuin kroonista vaihetta sairastavilla potilailla. Imatinibihoito voidaan keskeyttää tai annosta pienentää kohdan 4.2 suositusten mukaan.

Imatinibihoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, plasman imatinibialtistus vaikuttaa olevan suurempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että imatinibia sitovan happaman alfa-1-glykoproteiinin (AGP) pitoisuus munuaisten vajaatoimintapotilaiden plasmassa on kohonnut. Munuaisten vajaatoimintapotilaille tulee antaa pienin mahdollinen aloitusannos. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen. Annosta voidaan pienentää, jos siedettävyysongelmia ilmenee (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Pitkäkestoiseen imatinibihoitoon voi liittyä kliinisesti merkitsevää munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämän vuoksi munuaisten toiminta tulee arvioida ennen imatinibihoidon aloitusta ja sitä tulee seurata tarkasti hoidon aikana, kiinnittäen erityistä huomiota potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöitä. Jos munuaisten vajaatoimintaa havaitaan, tulee aloittaa tarkoituksenmukainen hoito tavanomaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

#### Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla pediatrisilla potilailla ja nuorilla ennen murrosikää. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. Imatinibihoitoa saavien pediatristen potilaiden kasvun tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.8).

#### Laktoosi

Imatinib medac sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssin ongelmia, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutostauti tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Vaikuttavat aineet, jotka voivat suurentaa imatinibin plasmapitoisuuksia

Sytokromi P450 -isoentsyymi CYP3A4:n toimintaa estävät lääkkeet (esim. proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, nelfinaviiri, bosepreviiri; atsolisienilääkkeet, mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli; tietyt makrolidit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini) saattavat heikentää imatinibin metaboliaa ja suurentaa imatinibipitoisuuksia. Imatinibialtistus voimistui merkitsevästi (imatinibin  $C_{\max}$ -keskiarvo suureni 26 % ja AUC-keskiarvo 40 %) terveillä koehenkilöillä, kun sitä annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kerta-annoksen kanssa. Imatinibin antamisessa CYP3A4-perheen estäjien kanssa on toimittava varoen.

#### Vaikuttavat aineet, jotka voivat pienentää imatinibin plasmapitoisuuksia

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoiini, primidoni tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) saattavat vähentää merkitsevästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi  $C_{\max}$ -arvoa vähintään 54 % ja AUC<sub>(0-∞)</sub>-arvoa vähintään 74 %:lla vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibia pahanlaatuisten gliomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusioivia epilepsialääkevalmisteita, kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusioivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiinin tai voimakkaiden CYP3A4-indusioijien kanssa tulee välttää.

#### Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

Imatinibi suurentaa simvastatiinin (CYP3A4-substraatti)  $C_{\max}$ -keskiarvot kaksinkertaisiksi ja AUC-keskiarvot 3,5-kertaisiksi, mikä osoittaa imatinibin estävän CYP3A4:ää. Siksi suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä imatinibia samanaikaisesti pienen terapeuttisen leveyden CYP3A4-substraattien (esim. syklosporiini, pimotsidi, takrolimus, sirolimus, ergotamiini, diergotamiini, fentanyl, alfentanili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli ja kinidiini) kanssa. Imatinibi saattaa suurentaa muiden CYP3A4:n metaboloimien lääkkeiden plasmapitoisuuksia (esim. triatsolibentsodiatsepiinien, dihydropyridiini kalsiumkanavan salpaajien, tiettyjen HMG-CoA reduktaasin estäjien, eli statiinien; jne.).

Koska imatinibin käytön yhteydessä veren vuotamisen (esim. verenvuodon) riskin tiedetään olevan koholla, antikoagulanttihoitoa tarvitseville potilaille on käytettävän kumariinijohdannaisien, kuten varfariinin, sijasta pienen molekyylipainon tai tavanomaista hepariinia.

*In vitro* imatinibi estää sytokromi P450 isoentsyymi CYP2D6:n toimintaa pitoisuuksina, jotka ovat samanlaisia kuin CYP3A4:n toimintaan vaikuttavat pitoisuudet. Imatinibi annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa esti CYP2D6-välitteiseen metoprololin metaboliaa, metoprololin  $C_{\max}$  ja AUC-arvo kohosivat noin 23 % (90 % luottamusväli [1,16 - 1,30]). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kun imatinibia annetaan samanaikaisesti CYP2D6-substraattien kanssa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava imatinibin ja kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP2D6-substraattien, kuten metoprololin yhteydessä. Kliinistä seuranta on harkittava, kun metoprololi-hoitoa saaville potilaille annetaan imatinibia.

*In vitro*, imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5  $\mu\text{mol/l}$ . Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg:n imatinibi- ja 1 000 mg:n parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta, kun suuria annoksia imatinibia ja parasetamolia annetaan samanaikaisesti.

Jos potilaan kilpirauhanen on poistettu ja häntä hoidetaan levotyrokseenilla, samanaikainen imatinibihoito saattaa pienentää plasman levotyrokseenipitoisuuksia (ks. kohta 4.4). Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta. Varovaisuutta suositellaan potilailla, joilta kilpirauhanen on poistettu ja jotka saavat levotyrokseenia ja imatinibia.

Imatinibin käytöstä samanaikaisesti kemoterapian kanssa potilailla, joilla on Ph+ ALL, on kliinistä

kokemusta (ks. kohta 5.1), mutta imatinibin ja kemoterapiahoitojen välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta täysin. Imatinibiin liittyvät haittatapahtumat (maksatoksisuus, myelosuppressio tai muut) saattavat lisääntyä, ja on ilmoitettu, että valmisteen samanaikaiseen käyttöön L-asparaginaasin kanssa saattaa liittyä maksatoksisuuden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Tästä syystä imatinibin käyttö yhdistelmähoidossa muiden kemoterapeuttisten lääkkeiden kanssa vaatii erityistä varovaisuutta.

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmälliset naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

#### Raskaus

On vain vähän tietoja imatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Markkinoilletulon jälkeen Imatinib medac-hoitoa saaneilla naisilla on raportoitu keskenmenoja ja lapsilla synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Imatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

#### Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallista tietoja. Kahden imettävien naisten tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voi jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhde, jota tutkittiin yhdellä potilalla, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistus oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska vaikutukset matala-annoksiselle imatinibi-altistukselle imeväiselle ovat tuntemattomia, imatinibia käyttävien naisten ei tule kuitenkaan imettää.

#### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Imatinibilääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Jos potilas on huolissaan imatinibihoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteensä, hänen tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaille pitää kertoa, että he saattavat kokea haittavaikutuksia kuten huimausta, näön hämärtymistä tai uneliaisuutta imatinibi-hoidon aikana. Sen vuoksi autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpäsairaus, voi olla useita muita sairauksia, jotka vaikeuttavat haittavaikutusten syy-suhteiden arviointia erilaisten oireiden vuoksi, jotka liittyvät perussairauteen, perussairauden etenemiseen ja monien lääkkeiden yhteiskäyttöön.

Kliinisissä KML-tutkimuksissa tutkimuslääkevalmisteen käytön lopettaminen hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi havaittiin 2,4 %:lla juuri diagnosoiduista potilaista, 4 %:lla taudin myöhäisen kroonisen vaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua, 4 %:lla akseleraatiovaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua ja 5 %:lla blastikriisipotilaista interferonihoidon epäonnistuttua.

GIST-tutkimuksessa tutkimuslääkevalmisteen käyttö lopetettiin hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi 4 %:lla potilaista.

Kahta poikkeusta lukuun ottamatta haittavaikutukset olivat samanlaisia kaikissa käyttöaiheissa. KML-potilailla havaittiin enemmän myelosuppressiota kuin GIST-potilailla, mikä johtuu todennäköisesti perustaudista. GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, 7 potilaalla (5 %) oli 3/4 asteen (CTC, Common Toxicity Criteria) verenvuoto; ruuansulatuskanavan verenvuoto (3 potilasta); verenvuotoja kasvaimien alueella (3 potilasta) tai molemmat (1 potilas). Ruuansulatuskanavan verenvuodot saattavat olla lähtöisin ruuansulatuskanavan alueella sijaitsevista kasvaimista (ks. kohta 4.4). Ruuansulatuskanavan ja kasvaimen verenvuodot voivat olla vakavia ja joskus kuolemaan johtavia. Yleisimpiä ( $\geq 10\%$ ) hoitoon liittyviä haittavaikutuksia molemmissa potilasryhmissä olivat lievä pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, väsymys, lihassärky, lihaskouristukset ja ihottuma. Pinnallinen turvotus oli yleinen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja sitä kuvattiin lähinnä periorbitaaliseksi turvotukseksi ja alaraajaturvotukseksi. Turvotus oli kuitenkin vain harvoin vaikeaa, ja se voidaan hoitaa diureeteilla, muilla tukitoimilla tai imatinibiannosta pienentämällä.

Kun imatinibi yhdistettiin suuriannoksiseen kemoterapiaan Ph+ ALL-potilailla, todettiin ohimenevää maksatoksisuutta, joka ilmeni transaminaasiarvojen nousuna ja hyperbilirubinemiaa. Ottaen huomioon turvallisuustietokannan rajallisuuden, lapsilla tähän mennessä ilmoitetut haittatapahtumat vastaavat Ph+ ALL -aikuispotilaiden tunnettua turvallisuusprofiilia. Ph+ ALL -lapsipotilaita koskeva turvallisuustietokanta on hyvin rajallinen, mutta uusia turvallisuusriskejä ei ole tunnistettu.

Sekalaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoödeema ja nopea painonnousu, johon voi liittyä pinnallista turvotusta, voidaan kuvata kollektiivisesti ”nestekertymiksi”. Nämä voidaan yleensä hoitaa keskeyttämällä imatinibihoito väliaikaisesti ja diureeteilla ja muilla asianmukaisilla tukitoimilla. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita blastikriisipotilaita, joilla oli todettu pleuraeffuusio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta, on kuollut.

Kliinisissä tutkimuksissa ei lapsipotilailla havaittu erityisiä turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

#### Luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joita on raportoitu useampia kuin yksittäinen tapaus, on lueteltu alla elinryhmittäin ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

#### **Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto havaitut haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume <sup>1</sup> , sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis
<i>Harvinainen:</i>	Sieni-infektio
<i>Tuntematon:</i>	Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
<i>Harvinainen:</i>	Tuumorilyysisyndrooma
<i>Tuntematon:</i>	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Tuntematon:</i>	Anafylaktinen sokki*
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
<i>Yleinen:</i>	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen:</i>	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
<i>Harvinainen:</i>	Hemolyyttinen anemia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen:</i>	Ruokahaluttomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
<i>Harvinainen:</i>	Hyperkalemia, hypomagnesemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen:</i>	Unettomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
<i>Harvinainen:</i>	Sekavuustila
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Päänsärky <sup>2</sup>
<i>Yleinen:</i>	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
<i>Melko harvinainen:</i>	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
<i>Harvinainen:</i>	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
<i>Tuntematon:</i>	Aivoturvotus*
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen:</i>	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
<i>Melko harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
<i>Harvinainen:</i>	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
<i>Tuntematon:</i>	Lasiasien verenvuoto*
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup> , keuhkoödeema
<i>Harvinainen:</i>	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
<i>Tuntematon:</i>	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
<b>Verisuonisto<sup>4</sup></b>	
<i>Yleinen:</i>	Punastuminen, verenvuoto
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hematoomat, subduraalihakematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
<i>Tuntematon:</i>	Tromboosi/embolia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Yleinen:</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Pleuraeffuusio <sup>5</sup> , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
<i>Tuntematon:</i>	Akuutti hengitysvajaus <sup>11</sup> *, interstitiellinen keuhkosairaus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu
<i>Yleinen:</i>	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
<i>Melko harvinainen:</i>	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, röyhtäily,

	veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
<i>Tuntematon:</i>	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Yleinen:</i>	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Melko harvinainen:</i>	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
<i>Harvinainen:</i>	Maksan vajaatoiminta <sup>8</sup> , maksanekroosi
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot
<i>Melko harvinainen:</i>	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset
<i>Harvinainen:</i>	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP)
<i>Tuntematon:</i>	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. Lihaskipu <sup>9</sup> , nivelkipu, luukipu <sup>10</sup> )
<i>Yleinen:</i>	Nivelten turvotus
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelten ja lihasten jäykkyys
<i>Harvinainen:</i>	Lihashyökkös, niveltulehdus, raskauden myopatia
<i>Tuntematon:</i>	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkaneuroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
<i>Tuntematon:</i>	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
<i>Harvinainen:</i>	Hemorraginen keltarauhanen/ munasarjakysta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
<i>Yleinen:</i>	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Painon nousu
<i>Yleinen:</i>	Painon lasku
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfaatin arvot
<i>Harvinainen:</i>	Kohonneet veren amylaasiarvot

\* Tämän tyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä Imatinib medac markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploraatiivisissa tutkimuksissa toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibialtistuksen kanssa ei välttämättä pystytä arvioimaan luotettavasti.

- 1 Keuhkokuumetta ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
- 2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.
- 3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
- 4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaumat, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST ja akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
- 5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
- 6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.
- 8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.
- 9 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen.
- 10 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.
- 11 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektioita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

#### Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet:

##### *Hematologia*

KML-potilailla sytopeniat, etenkin neutropenia ja trombosytopenia, ovat olleet yhdenmukainen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja tiedot viittaavat siihen, että esiintymistiheys on suurempi suurilla  $\geq 750$  mg:n annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös taudin vaiheesta. Kolmannen ja neljännen asteen neutropenioiden ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombosytopenioiden (trombosyyttiarvo  $< 50 \times 10^9/l$ ) esiintymistiheys oli 4 – 6 kertaa suurempi blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa olevilla potilailla (neutropenia 59 – 64 % ja trombosytopenia 44 – 63 %) verrattuna kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa oleviin potilaisiin, joiden sairaus oli vasta diagnosoitu (neutropenia 16,7 % ja trombosytopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidussa kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo  $< 10 \times 10^9/l$ )  $< 1$  %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2 – 3 viikkoa ja trombosytopeniajaksojen yleensä 3 - 4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä hoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen.

KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen sytopeniat, kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, 3. asteen anemiaa raportoitiin 5,4 %:lla ja 4. asteen anemiaa 0,7 %:lla potilaista. Tähän ovat, ainakin joillain potilaista, voineet vaikuttaa ruoansulatuskanavan tai kasvaimensisäiset verenvuodot.

Kolmannen asteen neutropeniaa havaittiin 7,5 %:lla; 4. asteen neutropeniaa 2,7 %:lla ja 3. asteen trombositopeniaa 0,7 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu 4. asteen trombositopeniaa. Valkosolujen ja neutrofiilien määrät laskivat pääasiassa hoidon ensimmäisten kuuden viikon aikana, minkä jälkeen arvot pysyivät suhteellisen vakiona.

#### *Biokemia*

KML-potilaille havaittiin huomattavaa transaminaasi- (< 5 %) tai bilirubiiniarvojen (< 1 %) nousua ja se saatiin yleensä hoidettua pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (näiden jaksojen mediaanikesto oli noin yksi viikko). Hoito lopetettiin pysyvästi poikkeavien maksa-arvojen vuoksi alle 1 %:lla KML-potilaista. GIST-potilaista (tutkimus B2222) 6,8 %:lla havaittiin kolmannen tai neljännen asteen ALAT:in (alaniiniaminotransferaasin) pitoisuuden nousu ja 4,8 %:lla kolmannen tai neljännen asteen ASAT:in (aspartaattiaminotransferaasin) nousu. Bilirubiinin nousua havaittiin alle 3 %:lla.

Sytolyyttistä ja kolestaattista maksatulehdusta ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa on havaittu, jotka joissain tapauksissa ovat johtaneet kuolemaan, kuten yhdellä suuren parasetamoliannoksen saaneella potilaalla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kokemusta suositellun terapeuttisen annostuksen ylittamisestä on vain rajoitetusti. Yksittäisiä imatinibin yliannostustapauksia on raportoitu spontaanisti ja kirjallisuudessa.

Yliannostustapauksissa potilasta tulee seurata ja asianmukainen oireellinen hoito antaa. Useimmiten raportoitu tulos näissä tapauksissa oli ”kohentunut” tai ”toipunut”. Tapauksia jotka on raportoitu muissa annosväleissä:

#### Aikuiset

1 200 mg - 1 600 mg (kestäen vaihtelevasti 1 - 10 päivän välillä): Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäyksiä, trombositopenia, pansytopenia, vatsakipua, päänsärkyä, vähentynyt ruokahalu.

1 800 mg - 3 200 mg (jopa 3 200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniini fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6 400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunut neutrofiililuku, kohonneita transaminaasilukuja.

8 g - 10 g (kerta-annos): Oksentelua ja ruuansulatuskanavan kipua on raportoitu.

#### Pediatriset potilaat

Yksi 3-vuotias poika, joka altistui 400 mg kerta-annokselle, koki oksentelua, ripulia sekä anoreksiaa, ja toinen 3-vuotias poika, joka altistui 980 mg kerta-annokselle, koki veren valkosolumäärän alenemista sekä ripulia.

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoidtoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**



Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01XE01

### Vaikutusmekanismi

Imatinibi on pienimolekyylinen proteiinikinaasin estäjä, joka estää voimakkaasti Bcr-Abl-tyrosiinikinaasin toimintaa ja useita reseptorityrosiinikinaaseja (c-Kit-proto-onkogeenin koodaama kantasolutekijän [SCF] Kit-reseptori, DDR1- ja DDR2-reseptorit, kasvutekijäreseptori CSF-1R ja verihitalekasvutekijäreseptorit alfa ja beeta [PDGFR-alfa ja PDGFR-beeta]). Imatinibi voi myös estää näiden reseptorikinaasien aktivaation välittämiä solutason tapahtumia.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Imatinibi on proteiinikinaasin estäjä, joka estää voimakkaasti Bcr-Abl-tyrosiinikinaasia *in vitro*-, solu- ja *in vivo* -pitoisuuksina. Aine estää selektiivisesti proliferaatiota ja indusoi apoptoosia Bcr-Abl-positiivisissa solulinjoissa sekä tuoreissa leukemiasoluissa, jotka ovat peräisin Philadelphia-kromosomin suhteen positiivisilta kroonista myelooista leukemiaa sairastavilta potilailta sekä akuuttia lymfoblastista leukemiaa (ALL) sairastavilta potilailta.

Aineella on kasvaimia estävä vaikutus *in vivo*, kun sitä annetaan ainoana aineena eläinmalleissa, joissa käytetään Bcr-Abl-positiivisia kasvainsoluja.

Imatinibi on myös verihitalekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja kantasolutekijän (SCF) reseptorityrosiinikinaasin, c-Kit, estäjä ja se estää PDGF- ja SCF-välitteisiä solutapahtumia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrosiinikinaasien konstitutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n, MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

### Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Näyttö imatinibin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauten kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämismistä, ei ole.

Suuri kansainvälinen avoin kontrolloimaton II vaiheen tutkimus tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisivaihetta. Kliinisessä tutkimuksessa 38 % potilaista oli  $\geq 60$ -vuotiaita ja 12 %  $\geq 70$ -vuotiaita.

Lisäksi pieni määrä pediatria potilaita on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

*Myeloinen blastikriisi:* Tutkimukseen otettiin 260 myelooista blastikriisiä sairastavaa potilasta. Heistä 95 (37 %) oli saanut aiemmin kemoterapiaa joko akseleraatiovaiheen tai blastikriisin hoitona ("aiemmin hoidetut potilaat"), kun taas 165 (63 %) ei ollut saanut aiempaa hoitoa ("hoitamattomat potilaat"). Ensimmäisten 37 potilaan aloitusannos oli 400 mg; sittemmin tutkimussuunnitelmaa muutettiin suuremman annoksen sallivaksi, ja loppujen 223 potilaan aloitusannos oli 600 mg.

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimestä ja verestä siten, ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %,  $p = 0,0220$ ). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

**Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien kroonista myelooista leukemiaa aikuisilla**

	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi (n = 260)
	% potilaista (95 %:n luottamusväli)
Hematologinen vaste <sup>1</sup>	31 % (25,2 – 36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste <sup>2</sup>	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen (Varmistettu <sup>3</sup> ) [95 %:n luottamusväli]	7 % (2 %) [0,6 – 4,4]
Osittainen	8 %
<sup>1</sup> <b>Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):</b> <u>Täydellinen hematologinen vaste (CHR):</u> Tutkimuksessa 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta] <u>Ei näyttöä leukemiasta (NEL):</u> Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l <u>Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC):</u> Luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiilejä < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa. <sup>2</sup> <b>Sytogeneettisen vasteen kriteerit:</b> Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+ metafaaseja), osittainen (1 – 35 %). <sup>3</sup> Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta.	

*Lymfaattinen blastikriisi:* I vaiheen tutkimukseen otettiin rajoitettu määrä potilaita (n = 10). Hematologisen vasteen osuus oli 70 % ja kesto 2 – 3 kuukautta.

*Lapsipotilaat:* I faasin suurenevin annoksin tehtyyn tutkimukseen osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML (n = 11) tai blastikriisissä oleva KML tai Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n = 15). Tutkimukseen osallistuneita potilaita oli ennen tutkimusta hoidettu tehokkaasti. 46 %:lle potilaista oli tehty luuydinsiirto ja 73 %:lle oli annettu kemoterapiaa useilla eri lääkeaineilla. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 7) ja 570 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 5). 9 kroonisen vaiheen KML:aa sairastavasta potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot ovat käytettävissä, 4 potilasta (44 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 3 potilasta (33 %) osittaisen sytogeneettisen vasteen. Huomattavan sytogeneettisen vasteen saavutti siis 77 % potilaista.

II faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta

ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3 – 10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset imatinibin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien Philadelphia-kromosomi (bcr-abl)-positiivisen kroonisen myeloosin leukemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

### Kliiniset tutkimukset Philadelphia-kromosomiposiitivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

*Vasta diagnosoitu Ph+ ALL:* Kontrolloidussa tutkimuksessa (ADE10), jossa verrattiin imatinibihoitoa ja kemoterapiainduktiota 55 vasta diagnosoidulla, 55-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, monoterapiana annetulla imatinibilla saavutettiin merkitsevästi useammin täydellinen hematologinen vaste kuin kemoterapialla (imatinibi 96,3 %, kemoterapia 50 %;  $p = 0,0001$ ). Kun kemoterapiapotilaille, joilla ei saavutettu vastetta tai saavutettiin vain heikko vaste, annettiin imatinibia pelastavana hoitona, täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 9 potilaalla 11:sta (81,8 %). Tämän kliinisen vaikutuksen yhteydessä bcr-abl-transkriptien määrä väheni enemmän imatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin kemoterapiapotilaille 2 hoitoviikon jälkeen ( $p = 0,02$ ). Kaikki potilaat saivat imatinibia ja vakauttavaa kemoterapiaa (ks. Taulukko 3) induktion jälkeen, ja 8 viikon kohdalla bcr-abl-transkriptien määrä oli sama molemmissa hoitoryhmissä. Kuten tutkimusasetelman perusteella oletettiin, remission pituudessa, tautivapaassa elossaoloajassa tai kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu eroja. Potilailla, joilla saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa ( $p = 0,01$ ) että tautivapaassa elossaoloajassa ( $p = 0,02$ ).

211 vasta diagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 3), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla 158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilasta 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloonjääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika,  $p < 0,001$ ; kokonaiseloonjääminen,  $p < 0,0001$ ) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).

### **Taulukko 3 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

<b>Tutkimus ADE10</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 6-7, 13-16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 22-25, 29-32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h),

	päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5
<b>Tutkimus AAU02</b>	
Induktiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1-3, 15-16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8; prednisoni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4; mitoksantroni 10 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
<b>Tutkimus ADE04</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; daunorubisiini 45 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 6-7, 13-14
Induktiohoito II	CP 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 26-46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; vindesiini 3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1; etoposidi 250 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5
<b>Tutkimus AJP01</b>	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h), päivä 1; daunorubisiini 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-3; vinkristiini 1,3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa

Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5
<b>Tutkimus AUS01</b>	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3; vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; doksorubisiini 50 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprotektaa varten.	
Ara-C: sytosiinirabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini; i.v.: laskimoon	

*Pediatriset potilaat:* I2301-tutkimuksessa avoimeen, sekventiaalisilla kohorteilla toteutettuun, satunnaistamattomaan, vaiheen III monikeskustutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 93 lasta, nuorta ja nuorta aikuista (ikä 1 - 22 v), joilla oli Ph+ ALL. Potilaat saivat imatinibin (340 mg/m<sup>2</sup>/vrk) ja intensiivisen kemoterapian yhdistelmähoitoa induktiohoidon jälkeen. Imatinibihoitoa annettiin jaksottaisesti kohorteissa 1 - 5. Imatinibihoiton kestoa pidennettiin ja aloittamista aikaistettiin kohorteittain: kohortissa 1 imatinibihoito oli vähiten intensiivistä ja kohortissa 5 intensiivisintä (ts. jatkuvan, päivittäisen imatinibihoiton kesto päivinä ensimmäisten kemoterapiahoitojaksojen aikana oli pisin). Kohortin 5 potilailla (n = 50) jatkuva, päivittäinen imatinibialtistus hoidon alkuvaiheessa yhdessä kemoterapian kanssa paransi 4 v elossaoloa ilman tapahtumia (69,6 %) verrattuna historiallisiin verrokkeihin (n = 120), jotka saivat tavanomaista kemoterapiaa ilman imatinibihoitoa (31,6 %). Arvioitu 4 v kokonaiselossaolo kohortin 5 potilailla oli 83,6 % verrattuna historiallisiin verrokkeihin (44,8 %). 20 potilasta 50:stä (40 %) sai hematopoieettisen kantasolusiirron kohortissa 5.

**Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa**

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1-5 Ifosfamidi (1,8 g/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 15 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6-15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15
Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4-13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktiojakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m <sup>2</sup> /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon):

	<p>päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m<sup>2</sup>, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5-14 tai kunnes ANC &gt; 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 1-7 ja 15-21</p>
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	<p>Metotreksaatti (5 g/m<sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m<sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m<sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  Syklofosfamidi (300 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27-36 tai kunnes ANC &gt; 1 500 neutropenian jälkeen  Sytarabiini (3 g/m<sup>2</sup>, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m<sup>2</sup>, lihakseen): päivä 44</p>
Uudelleeninduktio- jakso 2 (3 viikkoa)	<p>Vinkristiini (1,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15  Daunorubisiini (45 mg/m<sup>2</sup>/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2  Syklofosfamidi (250 mg/m<sup>2</sup>/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m<sup>2</sup>, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5-14 tai kunnes ANC &gt; 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 1-7 ja 15-21</p>
Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	<p>Metotreksaatti (5 g/m<sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m<sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m<sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  Syklofosfamidi (300 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 22-26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27-36 tai kunnes ANC &gt; 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m<sup>2</sup>, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m<sup>2</sup>, lihakseen): päivä 44</p>
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 1–4	<p>Metotreksaatti (5 g/m<sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1  Foliinihappo (75 mg/m<sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m<sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29  Vinkristiini (1,5 mg/m<sup>2</sup>, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 1-5; 29-33  6-merkaptopuriini (75 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 8-28  Metotreksaatti (20 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22  Etoposidi (100 mg/m<sup>2</sup>, laskimoon): päivät 29-33  Syklofosfamidi (300 mg/m<sup>2</sup>, laskimoon): päivät 29-33  MESNA laskimoon, päivät 29-33  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34-43</p>
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakso 5	<p>Pään sädehoito (vain jakso 5)  12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2  18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3  Vinkristiini (1,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 1-5; 29-33  6-merkaptopuriini (75 mg/m<sup>2</sup>/vrk, suun kautta): päivät 11-56 (6-</p>

	merkaptopuriini tauotetaan 6-10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitojakso) Hoitojakso 6-12	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1-5; 29-33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1-56 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

MESNA = 2-merkaptopoetaanisulfonaattinatrium, iii = tai kunnes metotreksaattipitoisuus on < 0,1 µmol, Gy = gray

AIT07-tutkimus oli avoin, satunnaistettu, vaiheen II/III monikeskustutkimus, johon osallistui 128 potilasta (1 - < 18 v), jotka saivat imatinibin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa. Tutkimuksen turvallisuustiedot näyttävät olevan yhdenmukaiset imatinibin turvallisuusprofiilin kanssa Ph+ ALL -potilailla.

*Uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL:* Kun imatinibia annettiin monoterapiana potilaille, joilla oli uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL, saavutettiin hematologinen vaste 30 %:lla (täydellinen vaste, 9 %) ja huomattava sytogeneettinen vaste 23 %:lla. Kaikkiaan 53 potilasta 411:sta oli arviointikelpoisia. 353 potilaalta ei kerätty ensisijaisia vastetietoja (an expanded access program). Koko potilasjoukossa (411 potilasta, joilla oli uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL), taudin etenemiseen kulunut mediaaniaika vaihteli 2,6 kuukaudesta 3,1 kuukauteen, ja kokonaiselossaoloajan mediaani 401 arviointikelpoisella potilaalla vaihteli 4,9 kuukaudesta 9 kuukauteen. Tiedot olivat samanlaiset, kun analyysi tehtiin uudelleen ja mukaan otettiin vain 55-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat.

#### Kliiniset tutkimukset myelodysplastisessa oireyhtymässä / myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Imatinibin käytöstä tässä käyttöaiheessa on hyvin vähän kokemusta, ja se perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kliinistä hyötyä tai elinajan pitenemistä ei ole osoitettu yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiiniytyrosiinikinaaseihin. Tähän tutkimukseen osallistui myös 7 potilasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti. He saivat imatinibia annoksena 400 mg/vrk. Kolme potilasta saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja yksi potilas osittaisen hematologisen vasteen. Alkuperäisen analyysin tekemisvaiheessa neljällä potilaalla todettiin PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, ja näistä potilaista kolme saavutti hematologisen vasteen (2 täydellisen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen). Nämä potilaat olivat 20 - 72-vuotiaita.

Hoidon pitkäaikaisturvallisuus- ja tehotietojen keräämiseksi toteutettiin havainnoiva rekisteritutkimus (tutkimus L2401). Siihen otettiin Imatinib medac-hoitoa saavia potilaita, joilla oli myeloproliferatiivisia kasvaimia ja PDGFR-β-geenin uudelleenjärjestymä. Rekisteri sisälsi 23 potilasta, joiden Imatinib medac-vuorokausiannoksen mediaani oli 264 mg (vaihteluväli 100–400 mg) ja hoidon mediaanikesto 7,2 v (vaihteluväli 0,1–12,7 v). Koska kyseessä oli havainnoiva rekisteri, oli hematologisia arviointeja saatavilla 22, sytogeneettisiä arviointeja 9 ja molekulaarisia arviointeja 17 tutkimukseen otetuista 23 potilaasta. Jos konservatiivisesti oletetaan, että ne potilaat joilta tietoja ei ollut saatavilla eivät saavuttaneet vastetta, niin 20 potilasta 23:sta (87 %) saavutti täydellisen hematologisen vasteen, 9 potilasta 23:sta (39,1 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 11 potilasta 23:sta (47,8 %) saavutti molekulaarisen vasteen. Jos vasteprosentit lasketaan potilaista, joilta on tiedossa vähintään yksi validi arviointitulos, täydellisen hematologisen vasteen saavutti 20 potilasta 22:sta (90,9 %), täydellisen sytogeneettisen vasteen 9 potilasta 9:stä (100 %) ja molekulaarisen vasteen 11 potilasta 17:stä (64,7 %).

Lisäksi 13 julkaisussa on annettu tietoa 24 potilaasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti. 21 potilasta sai imatinibia annoksena 400 mg/vrk, ja loput kolme saivat pienempiä annoksia. Yhdellätoista potilaalla todettiin PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä. Heistä 9 saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen. Nämä potilaat olivat 2-79-vuotiaita. Eräissä julkaisussa annettiin äskettäin uutta tietoa kuudesta näistä 11 potilaasta, ja tietojen mukaan kaikki kuusi ovat edelleen sytogeneettisessä remissiossa (vaihteluväli 32–38 kuukautta). Samassa julkaisussa raportoitiin pitkäaikaisseurantatietoja 12 potilaasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti ja PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä (5 potilasta B2225-tutkimuksesta). Näillä potilailla imatinibihoidon mediaanikesto oli 47 kuukautta (vaihteluväli 24 vuorokautta – 60 kuukautta). Näistä potilaista kuutta on nyt seurattu yli 4 vuoden ajan. Yksitoista potilasta saavutti nopeasti täydellisen hematologisen vasteen. Kymmenellä potilaalla sytogeneettiset poikkeavuudet korjaantuivat täysin ja RT-PCR-tutkimuksella määritettävät fuusiotranskriptit joko vähenivät tai hävisivät täysin. Hematologisten vasteiden mediaanikesto on ollut 49 kuukautta (vaihteluväli 19-60 kuukautta) ja sytogeneettisten vasteiden 47 kuukautta (vaihteluväli 16 - 59 kuukautta). Kokonaiselinaika on 65 kuukautta diagnoosista (vaihteluväli 25 - 234 kuukautta). Jos potilaalla ei ole todettu tätä geenin translokaatiota, ei imatinibihoidon antamisesta ole hyötyä.

Pediatriisilla potilailla, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen sairaus, ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Viisi (5) MDS/MPD-tapausta, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu neljässä eri julkaisussa. Nämä potilaat olivat iältään 3 kk - 4 vuotta ja imatinibia annettiin annoksin 50 mg/vrk tai 92,5 - 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, sytogeneettisen vasteen ja/tai kliinisen vasteen.

#### Kliiniset tutkimukset koskien hypereosinofiilista oireyhtymää (HES)/kroonista eosinofiilistä leukemiaa (CEL)

Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100 - 1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa tapauksertomuksessa ja tapaussarjassa on annettu tietoa 162 potilaasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka saivat imatinibia annoksena 75 - 800 mg/vrk. Sytogeneettiset poikkeavuudet arvioitiin tässä 176 potilaan kokonaispopulaatiossa 117 potilaalta. Näistä 117 potilaasta 61 todettiin FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fuusiokinaasipositiiviksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positiiviksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fuusiokinaasipositiivista potilasta saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, joka säilyi kuukausien ajan (vaihteluväli 1+ – 44+ kuukautta raportointivaiheeseen mennessä). Erään tuoreen julkaisun tietojen mukaan näistä 65 potilaasta 21 saavutti myös täydellisen molekulaarisen remission. Seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta (vaihteluväli 13 - 67 kuukautta). Nämä potilaat olivat 25 - 72-vuotiaita. Tutkijat ovat raportoineet tapauksertomuksissa myös oireiston ja elinten toimintahäiriöiden paranemista. Paranemista raportoitiin seuraavissa elinjärjestelmissä: sydän, hermosto, iho/ihonalaiskudokset, hengityselimet/rintakehä/välikarsina, tuki- ja liikuntaelimestö/sidekudokset/verisuonet sekä ruoansulatuskanava.

Kontrolloituja tutkimuksia hypereosinofiilista oireyhtymää tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tehty. Kolme (3) potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä ja krooninen eosinofiilinen leukemia, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu kolmessa julkaisussa. Nämä potilaat olivat 2 - 16-vuotiaita ja imatinibia annettiin annoksin 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk tai 200 – 400 mg/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, täydellisen sytogeneettisen vasteen ja/tai täydellisen molekulaarisen vasteen.

#### Kliiniset tutkimukset dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP) hoidossa



Vaiheen II avoimeen kliiniseen monikeskustutkimukseen (tutkimus B2225) osallistui 12 potilasta, joilla oli dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ja jotka saivat imatinibi-valmistetta annoksella 800 mg/vrk. DFSP-potilaiden ikä oli 23 - 75 vuotta; sairaus oli metastoittava ja uusiutunut paikallisesti alkuvaiheen resektiroleikkauksen jälkeen, eikä soveltunut uuteen resektiroleikkaukseen tutkimukseenottoajankohtana. Hoidon vaikutusta arvioitiin ensisijaisesti objektiivisten vaste prosenttien perusteella. Yhdeksällä tutkimukseen otetuista 12 potilaasta saavutettiin vaste (1 täydellinen ja 8 osittaista vastetta). Kolme osittaisen vasteen saavuttanutta potilasta parantui myöhemmin kokonaan leikkauksella. B2225-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli 6,2 kk ja pisin hoitoaika 24,3 kk. Viidessä julkaistussa tapauskertomuksessa on kuvattu kuusi muuta imatinibihoitoa saanutta DFSP-potilaasta, joiden ikävaihtelu oli 18 kuukaudesta 49 vuoteen. Kirjallisuudessa mainitut aikuispotilaat saivat joko 400 mg (4 potilasta) tai 800 mg (1 potilas) imatinibi-valmistetta päivässä. Pediatrisen potilas sai 400 mg/m<sup>2</sup>/vrk, joka sen jälkeen nostettiin annokseen 520 mg/m<sup>2</sup>. Viidellä (5) potilaalla saavutettiin vaste (3 täydellistä ja 2 osittaista vastetta). Julkaistussa kirjallisuudessa hoidon keston mediaani vaihteli 4 viikosta yli 20 kuukauteen. Lähes kaikilla potilailla, joilla saavutettiin vaste imatinibihoitoon, oli translokaatio t(17:22)(q22;q13) tai sen geenituotetta.

Dermatofibrosarcoma protuberansia sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Kolmessa julkaisussa on raportoitu viisi (5) potilasta, joilla oli DFSP ja siihen liittyvä PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytyminen. Näiden potilaiden iät vaihtelivat vastasyntyneestä neljäntoista vuoteen. Imatinibia annettiin annoksin 50 mg/vrk tai 400 - 520 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat osittaisen ja/tai täydellisen vasteen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imatinibin farmakokinetiikka

Imatinibin farmakokinetiikkaa on arvioitu 25 – 1 000 mg:n annoksilla. Plasman farmakokineettiset profiilit analysoitiin ensimmäisenä päivänä sekä päivänä 7 tai 28, johon mennessä plasman pitoisuudet olivat saavuttaneet vakaan tilan.

### Imeytyminen

Kapselilääkemuodon absoluuttinen biologinen keskimääräinen hyötyosuus on 98 %. Imatinibin plasman AUC-arvot vaihtelevat paljon potilaiden välillä, kun lääkettä otetaan suun kautta. Kun imatinibi otetaan rasvaisen aterian kera, imeytyminen heikkeni vain vähän ( $C_{max}$  väheni 11 % ja  $t_{max}$  piteni 1,5 h) ja AUC väheni hieman (7,4 %), verrattuna paasto-olosuhteisiin. Aikaisemman ruuansulatuskanavan leikkauksen vaikutusta imatinibin imeytymiseen ei ole tutkittu.

### Jakautuminen

Kliinisesti merkittävällä konsentraatiolla imatinibi sitoutui plasman proteiineihin 95 %:sti *in vitro* - tutkimuksen perusteella, lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

### Biotransformaatio

Tärkein ihmisen veressä todettavista metaboliiteista on N-demetyloitunut piperatsiinijohdos, jolla on samanlainen *in vitro* teho kuin vaikuttavalla aineella. Tämän metaboliitin plasma-AUC-arvo on vain 16 % imatinibin AUC-arvosta. N-demetyloituneen metaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on samansuuruista kuin vaikuttavan aineen.

Imatinibi ja N-demetyloitunut metaboliitti vastasivat yhdessä noin 65 %:sta verenkierrossa havaitusta radioaktiivisuudesta ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Loppuosa verenkierrossa havaitusta radioaktiivisuudesta koostui useista vähäisistä metaboliiteista.

*In vitro* tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450 entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkkeitä (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini ( $IC_{50}$  50 µmol/l) ja flukonatsoli ( $IC_{50}$

118  $\mu\text{mol/l}$ ) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

Imatinibin osoitettiin *in vitro* tutkimuksissa olevan kilpaileva estäjä CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 substraateille  $K_i$  -arvot ihmisen maksan mikrosomeissa olivat vastaavasti 27; 7,5 ja 7,9  $\mu\text{mol/l}$ . Imatinibin suurimmat plasmapitoisuudet potilailla ovat 2 – 4  $\mu\text{mol/l}$ , mistä syystä CYP2D6 ja/tai CYP3A4/5 välityksellä tapahtuva, samaan aikaan annetun lääkevalmisteen metabolian estyminen on mahdollista. Imatinibi ei vaikuttanut 5-fluorourasiilin biotransformaatioon mutta se esti paklitakselin metaboliaa, johtuen CYP2C8 kilpailevasta estosta ( $K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$ ). Tämä  $K_i$ -arvo on huomattavasti suurempi kuin imatinibin odotetut plasmapitoisuudet potilailla, mistä johtuen yhteisvaikutuksia ei odoteta annettaessa yhdessä imatinibia ja 5-fluorourasiilia tai paklitakselia.

#### Eliminaatio

Suun kautta annetun  $^{14}\text{C}$ -merkityn imatinibiannoksen poistumisanalyysin perusteella noin 81 % annoksesta poistui 7 päivän kuluessa ulosteisiin (68 % annoksesta) ja virtsaan (13 % annoksesta). Muuttumattomana imatinibista poistui 25 % annoksesta (5 % virtsaan, 20 % ulosteisiin), ja loppuosa oli metaboliitteja.

#### Plasmafarmakokinetiikka

Suun kautta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun imatinibin puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli noin 18 h, minkä perusteella kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu on riittävä. Suun kautta annetun imatinibin AUC-keskiarvo suureni lineaarisesti ja suhteessa annokseen suurennettaessa annoksia alueella 25 – 1 000 mg. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvassa annostelussa, ja kumuloituminen oli 1,5 – 2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun annos otettiin kerran vuorokaudessa.

#### Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokinetiikkaa KML-potilailla koskevan analyysin perusteella ikä vaikutti vähäisessä määrin jakautumistilavuuteen (suureni 12 %, yli 65-vuotiailla potilailla). Tätä muutosta ei pidetä kliinisesti merkitseväenä. Painon vaikutus imatinibin puhdistumaan on sellainen, että 50 kg painavalla potilaalla odotettavissa oleva keskipuhdistuma on 8,5 l/h, mutta 100 kg painavalla potilaalla puhdistuma suurenee arvoon 11,8 l/h. Näitä muutoksia ei katsota riittäviksi, jotta annosta tulisi painon perusteella muuttaa. Sukupuoli ei vaikuta imatinibin kinetiikkaan.

#### Farmakokinetiikka pediatriisilla potilailla

Kuten aikuisilla potilailla, lapsipotilailla, sekä I vaiheen että II vaiheen tutkimuksissa, imatinibi imeytyi nopeasti suun kautta annettaessa. Annokset 260 ja 340  $\text{mg/m}^2/\text{vrk}$  pediatriisilla potilailla aiheuttivat samankaltaisen altistuksen kuin annokset 400 ja 600 mg aikuisilla.  $\text{AUC}_{(0-24)}$ -arvojen vertailu päivinä yksi ja kahdeksan käytettäessä annosta 340  $\text{mg/m}^2/\text{vrk}$  paljasti lääkeaineen 1,7-kertaisen kumuloitumisen toistuvan kerran vuorokaudessa-annostelun yhteydessä.

Hematologista sairautta (KML, Ph+ ALL tai muu imatinibilla hoidettava hematologinen sairaus) sairastavilla pediatriisilla potilailla toteutetun poolatun populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella imatinibin puhdistuma suurenee kehon pinta-alan suurentuessa. Kehon pinta-alan vaikutuksen suhteen tehtyjen korjausten jälkeen muilla demografisilla tekijöillä kuten iällä, painolla ja painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia imatinibialtistukseen. Analyysi vahvisti, että imatinibialtistus oli samaa luokkaa pediatriisilla potilailla, jotka saivat 260  $\text{mg/m}^2$  kerran vuorokaudessa (enintään 400 mg kerran vuorokaudessa) tai 340  $\text{mg/m}^2$  kerran vuorokaudessa (enintään 600 mg kerran vuorokaudessa), ja aikuispotilailla, jotka saivat imatinibia 400 mg tai 600 mg kerran vuorokaudessa.

#### Elintoimintojen heikkeneminen

Imatinibi ja sen metaboliitit eivät erity merkittävässä määrin munuaisten kautta. Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikuttaa olevan suurempi imatinibialtistus plasmassa kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Altistus suurenee noin 1,5 – 2-kertaiseksi, mikä vastaa imatinibia voimakkaasti sitovan proteiinin, AGP:n, pitoisuuden suurenemista plasmassa 1,5-kertaiseksi. Vapaan imatinibin puhdistuma on todennäköisesti samanlainen munuaisten

vajaatoimintapotilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, sillä imatinibi eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikka farmakokineettisen analyysin tulokset osoittivat, että henkilöiden välillä on suurta vaihtelua, keskimääräinen altistus imatinibille ei suurentunut potilailla, joilla oli eriasteinen maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Imatinibin prekliininen turvallisuusprofiili arvioitiin rotilla, koirilla, apinoilla ja kaneilla.

Toistuvan annostelun toksisuuskokeissa huomattiin lieviä tai kohtalaisia hematologisia muutoksia rotilla, koirilla ja apinoilla. Rotilla ja koirilla niihin liittyi luuydinmuutoksia.

Rotilla ja koirilla maksa oli toksisuuden kohde-elin. Molemmilla eläinlajeilla havaittiin lievää tai kohtalaista transaminaasiarvojen nousua ja lievää kolesteroli-, triglyseridi-, kokonaisproteiini- ja albumiiniarvojen laskua. Rotan maksassa ei havaittu histopatologisia muutoksia. Kaksi viikkoa hoidetuilla koirilla havaittiin vakavaa maksatoksisuutta, johon liittyi maksaentsyymiarvojen kohoamista, hepatosellulaarista nekroosia, sappitiehyeiden nekroosia ja sappitiehyeiden hyperplasiaa.

Kaksi viikkoa hoidetuilla apinoilla havaittiin munuaistoksisuutta, johon liittyi pesäkemäistä mineralisaatiota ja munuaistiehyeiden laajenemista ja tubulusnekroosia. Usealla apinalla havaittiin veren ureatypen (BUN) ja kreatiniinin nousu. Rotilla 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa > 6 mg/kg annoksilla havaittiin munuaisnystyn ja virtsarakon välimuotoisen epiteelin (transitional epithelium) hyperplasiaa, johon ei liittynyt muutoksia seerumi- tai virtsa-arvoissa. Imatinibin pitkäaikaisessa annostuksessa havaittiin opportunististen infektioiden määrän kasvu.

39 viikkoa kestäneessä apinakokeessa ei saatu määritettyä haittavaikutuksetonta tasoa (NOAEL) pienimmällä 15 mg/kg annoksella, joka on noin kolmannes ihmiselle tarkoitetusta 800 mg maksimiannoksesta perustuen kehon pinta-alaan. Hoito johti normaalisti oireettomana olevan malariainfektion pahenemiseen näillä eläimillä.

Imatinibi ei ollut genotoksinen *in vitro* bakteereilla tehdyssä solutestissä (Ames-testi), *in vitro* nisäkässolutestissä (hiiren lymfooma) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä. Imatinibilla havaittiin genotoksista vaikutusta *in vitro* nisäkässolutestissä (kiinalaisen hamsterin munasarja) klastogeenisuuden (kromosomien poikkeavuus) esiintyessä metabolisen aktivaation yhteydessä pitoisuuden ollessa 125 µg/ml. Kaksi valmistusprosessin välituotetta, jotka esiintyvät myös lopullisessa valmisteessa, ovat mutageenejä Ames-testillä mitattuna. Toinen näistä välituotteista antoi positiivisen tuloksen myös hiiren lymfoomatestissä.

Urosrotilla suoritettua hedelmällisyystutkimuksessa 70 päivää ennen parittelua kestäneellä annostuksella, annoksella 60 mg/kg (vastaten noin 800 mg/vrk maksimiannosta ihmiselle perustuen kehon pinta-alaan) havaittiin kivesten ja lisäkivesten painon pienenemistä ja liikkuvan siemennesteen osuuden vähenemistä. Annoksilla ≤ 20 mg/kg ei havaittu vastaavaa. Lievää tai kohtalaista spermatogeneesin vähenemistä havaittiin myös koirilla annettaessa suun kautta ≥ 30 mg/kg annoksia. Kun naarasrotille annettiin ennen parittelua 14 vuorokauden ajan imatinibia ja annostusta jatkettiin 6:n gestatiopäivään asti, ei parittelussa eikä tiineiden naaraiden määrässä havaittu poikkeavuutta. Annoksella 60 mg/kg, naarasrotilla implantaation jälkeinen alkionmenetys oli merkittävä ja elävien sikiöiden määrä väheni. Annoksilla ≤ 20 mg/kg ei havaittu vastaavaa.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisen annostelun vaikutuksia pre- ja postnataalikehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. tai 15. päivänä 45 mg/kg/vrk annosta saaneiden ryhmässä. Samalla annoksella kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0–4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Käytettäessä samaa annosta ensimmäisen polven jälkeläisten keskimääräinen ruumiinpaino oli alentunut syntymästä lopettamiseen saakka. Preputiaalisen separaation vaatimukset saavuttavien poikueiden määrä oli hieman alentunut.

Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven fertilitettiin, kun taas annoksella 45 mg/kg/vrk havaittiin resorptioiden määrän kasvua ja elinkykyisten sikiöiden määrän laskua. Ei havaittavia vaikutuksia aiheuttava annos (NOEL) sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven jälkeläisillä oli 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen maksimiannoksesta, 800 mg).

Rotilla imatinibi oli teratogeeninen, kun sitä annettiin organogeneesin aikana  $\geq 100$  mg/kg annoksilla, vastaten noin 800 mg/vrk maksimiannosta ihmiselle perustuen kehon pinta-alaan. Teratogeenisiä vaikutuksia olivat eksenkefalia tai enkefaloseele, puuttuvat/pienentyneet otsaluut ja puuttuvat päälakiluut. Annoksilla  $\leq 30$  mg/kg ei havaittu vastaavaa.

Rottien nuoruusiän kehityksen toksikologisessa tutkimuksessa (päivinä 10–70 syntymän jälkeen) ei tunnistettu uusia kohde-elimä aikuisten rottien tunnettujen kohde-elimien lisäksi. Nuoruusiän toksikologisessa tutkimuksessa kasvuun sekä vaginan avautumisen ja esinahan erottumisen viivästymiseen kohdistuvien vaikutusten havaittiin olevan likimäärin 0,3–2 kertaa keskimääräisen pediatrian altistuksen verran korkeimmalla suositellulla annoksella 340 mg/m<sup>2</sup>. Lisäksi nuorten eläinten (jotka olivat maidosta vieroittautumisen vaiheessa) kuolleisuuden havaittiin olevan likimäärin kaksinkertainen keskimääräisen pediatrian altistukseen verrattuna korkeimmalla suositellulla annoksella 340 mg/m<sup>2</sup>.

Kaksi vuotta kestäneessä annoksilla 15, 30 ja 60 mg/kg/vrk suoritetussa karsinogeenisuustutkimuksessa pitkäikäisyys lyheni tilastollisesti merkitsevästi uroksilla annoksella 60 mg/kg/vrk ja naarailla annoksilla  $\geq 30$  mg/kg/vrk. Kuolleiden eläinten histopatologisissa tutkimuksissa havaittiin pääasiallisina kuolinsyynä tai lopettamisen syinä sydänlihassairaus (molemmat sukupuolet), krooninen etenevä munuaissairaus (naaraat) ja esinahkarauhasten papillooma. Kasvainmuutosten kohde-elimet olivat munuaiset, virtsarakko, virtsaputki, esinahka- ja häpykielirauhaset, ohutsuoli, lisäkilpirauhaset, lisämunuaiset ja rauhasista vapaa osa mahalaukusta.

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinooma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5 tai 0,3 kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Pediatriassa potilailla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinooma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinoomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaissytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinoomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista pediatriassa potilailla (AUC:n perusteella) annostasolla 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

Rottien karsinogeenisuustutkimusten löydösten mekanismeja ja merkitystä ihmiselle ei ole vielä selvitetty.

Aiemmissa prekliinisissä tutkimuksissa ei kartoitettu ei-neoplastisia vaurioita kardiovaskulaarisessa järjestelmässä, haimassa, endokriinisissä elimissä eikä hampaissa. Tärkeimpiä muutoksia olivat sydänlihaksen liikakasvu ja sydämen laajentuma, jotka johtivat sydämen vajaatoimintaoireisiin joillakin eläimillä.

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistöille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit  
Kapselin sisältö

Krospovidoni (A-tyyppi)  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

##### Kapselin sisältö

Krospovidoni (A-tyyppi)  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

#### Imatinib medac 100 mg kovat kapselit

PA-alumiini/PVC/alumiini –läpipainolevyt.  
60 kovaa kapselia sisältävät pakkaukset.

#### Imatinib medac 400 mg kovat kapselit

PA-alumiini/PVC/alumiini –läpipainolevyt.  
30 kovaa kapselia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit  
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit  
EU/1/13/876/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 syyskuu 2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Puola

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit  
imatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/876/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imatinib medac 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib medac 100 mg kovat kapselit  
imatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

medac GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit  
imatinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/876/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Imatinib medac 400 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit  
imatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

medac GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Imatinib medac 100 mg kovat kapselit Imatinib medac 400 mg kovat kapselit imatinibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Imatinib medac on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib medacia
3. Miten Imatinib medacia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imatinib medacin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Imatinib medac on ja mihin sitä käytetään**

Imatinib medac on lääke, joka sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltään imatinibi. Tämä lääke vaikuttaa estämällä epänormaalien solujen kasvua alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluvat tiettyntyyppiset syöpäsairaudet.

#### **Imatinib medacilla hoidetaan seuraavia aikuisilla, lapsilla ja nuorilla esiintyviä sairauksia:**

- **Krooninen myeloinen leukemia (KML) blastikriisissä.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib medac estää näiden solujen kasvua. Blastikriisi on tämän sairauden pisimmälle edennyt, akuutti vaihe.
- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib medac estää näiden solujen kasvua.

#### **Imatinib medacia käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon lapsilla ja nuorilla:**

- äskettäin diagnosoitu krooninen myeloinen leukemia (KML) lapsilla, joilla luuydinsiirtoa ei harkita ensimmäisen linjan hoitona;
- krooninen myeloinen leukemia (KML) kroonisessa vaiheessa kun interferonihoidolla ei ole saatu vastetta, tai akseleroidussa vaiheessa. Akseleraatiovaihe on kroonisen vaiheen ja akuutin (blastikriisi-) vaiheen välivaihe, sen katsotaan olevan ensimmäinen hoitoresistenssin kehittymisen ilmentymä.

#### **Imatinib medacia käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon aikuisilla:**

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib medac estää

näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hyper eosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib medac estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib medac estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässä selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Imatinib medac toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib medacia

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkahoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib medacia.

Noudata tarkasti kaikkia lääkäriltäsi saamiasi ohjeita vaikka ne eroaisivat tässä pakkausselosteessa annetuista yleisistä ohjeista.

### Älä käytä Imatinib medacia

- jos olet allerginen imatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos tämä koskee sinua, **kerro lääkärillesi äläkä ota Imatinib medacia.**

Jos epäilet olevasi allerginen, mutta et ole varma asiasta, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Imatinib medacia:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib medac voi aktivoita hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib medacin käyttämistä.**

Jos painosi nousee hyvin nopeasti **Imatinib medac -hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärillesi.** Imatinib medac voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

Lääkärisi seuraa Imatinib medacin käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

### Lapset ja nuoret

Imatinib medacia käytetään myös hoitona lapsille ja nuorille, joilla on krooninen myeloinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ja nuorille on rajallisesti.

Joidenkin Imatinib medacia saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

### Muut lääkevalmisteet ja Imatinib medac

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten

parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Imatinib medacin vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib medacin vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib medacin vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib medac voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin. Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imatinib medaciä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib medacin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.
- Älä imetä Imatinib medac -hoidon aikana, sillä imatinibin jakautumisesta rintamaitoon on rajoitetusti tietoja.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib medac -hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Voit kokea tämän lääkkeen käytön aikana huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä. Jos saat näitä oireita, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin tunnet olosi taas hyväksi.

### **Imatinib medac sisältää laktoosimonohydraattia**

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokereita, ota yhteys lääkäriisi ennen tämän lääkkeen ottamista.

## **3. Miten Imatinib medacia käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib medacia, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib medac voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib medacin käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

### **Imatinib medac -annostus**

#### **Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib medac -kapselia sinun tulee ottaa.

Tavallinen aloitusannos blastikriisissä olevan kroonisen myeloosien leukemian hoidossa on 600 mg, joka otetaan kuutena (6) 100 mg:n kapselina (tai yksi 400 mg:n kapseli ja lisäksi kaksi 100 mg:n kapselia) **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg, sinun tulee ottaa yksi 400 mg:n kapseli aamulla ja yksi 400 mg:n kapseli illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomiposiitiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (Ph+ ALL):**  
Aloitusannos on 600 mg eli kuusi 100 mg:n kapselia (tai yksi 400 mg:n kapseli ja kaksi

100 mg:n kapselia) **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myelodysplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**  
Aloitusannos on 400 mg eli yksi 400 mg:n kapseli **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan:**  
Aloitusannos on 100 mg eli yksi 100 mg:n kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg, joka otetaan yhtenä 400 mg:n kapselina **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**  
Annos on 800 mg vuorokaudessa, mikä tarkoittaa yhtä 400 mg:n kapselia aamulla ja yhtä 400 mg:n kapselia illalla.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta kapselia Imatinib medacia lapsellesi tulee antaa. Imatinib medacin annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle tai nuorelle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla suurempi kuin 800 mg KML:n hoidossa eikä suurempi kuin 600 mg Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemiaan hoidossa. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

### **Milloin ja miten Imatinib medacia käytetään**

- **Ota Imatinib medac ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib medacin käytön aikana.
- **Nielaise kapselit kokonaisina ison vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapseleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).
- Jos et pysty nielemään kapseleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen kivennäisvettä tai omenamehua.
- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin lapsellesi tai potilaalle, joka ei pysty nielemään kokonaista kapselia, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapseleiden avaamisen jälkeen.

### **Miten pitkään Imatinib medacia käytetään**

Jatka Imatinib medacin käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

### **Jos otat enemmän Imatinib medacia kuin sinun pitäisi**

Ota **heti** yhteys lääkäriisi, jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

### **Jos unohtat ottaa Imatinib medacia**

- Jos unohtat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Sen jälkeen jatka normaalin aikataulun mukaisesti.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ne ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

**Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Mikäli saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro heti asiasta lääkärillesi:**

**Hyvin yleisiä** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä) **tai yleisiä haittavaikutuksia** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä):

- Nopea painon nousu. Imatinib medac -hoito voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikea turvotus).
- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib medac voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.
- Yllättävä verenvuoto tai mustelmat (jotka eivät johdu loukkaantumisesta).

**Melko harvinaisia** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta) **tai harvinaisia haittavaikutuksia** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta):

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).
- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).
- Pyöräytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, tumma virtsa tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).
- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, koholla olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).
- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).
- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).
- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermoston häiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).
- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).
- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.
- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.
- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).
- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).
- Kuulon heikkeneminen.
- Lihashyökkäys ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).
- Mustelmat.
- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).
- Lihaskouristuksia, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipua tai heikkoutta lihaksissasi (lihasongelmiin merkkejä).
- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).
- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratorikoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy

- hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.

Jos saat jonkin yllämainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärillesi**.

#### **Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleisiä** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä) **haittavaikutuksia:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.
- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.
- Ihottuma.
- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa Imatinib medacin aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).
- Painon nousu.

**Kerro lääkärillesi**, jos sinulla on jokin näistä sivuvaikutuksista vaikeana.

**Yleisiä** (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä) **haittavaikutuksia:**

- Ruokahaluttomuus, painon lasku tai makuaistin häiriöt.
- Huimauksen tai heikotuksen tunne.
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Silmän rähhiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.
- Nenäverenvuoto.
- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.
- Kutina.
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.
- Käsien tai jalkojen puutuminen.
- Suun haavaumat.
- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.
- Suun, ihon tai silmän kuivuus.
- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.
- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

**Kerro lääkärillesi**, jos sinulla on jokin edellämainituista haittavaikutuksista vaikeana.

**Tuntematon** (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

**Kerro lääkärillesi**, jos sinulla on jokin edellämainituista haittavaikutuksista vaikeana.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Imatinib medacin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä säilytä yli 30 °C:ssa.

Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Imatinib medac sisältää

- Vaikuttava aine on imatinibi.  
Yksi 100 mg:n kova Imatinib medac -kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.  
Yksi 400 mg:n kova Imatinib medac -kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.
- Muut aineet ovat krosprovidoni (A-tyyppi), laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti.  
Kapselin kuori (100 mg:n kapseleissa) koostuu liivateesta, keltaisesta rautaoksidista (E172), titaanidioksidista (E171) ja punaisesta rautaoksidista (E172).  
Kapselin kuori (400 mg:n kapseleissa) koostuu liivateesta, keltaisesta rautaoksidista (E172), titaanidioksidista (E171), punaisesta rautaoksidista (E172) ja mustasta rautaoksidista (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Imatinib medac 100 mg:n kovat kapselit ovat koon ”3” liivatekapseleita , joissa on oranssinvärinen runko-osa ja kärki.

Imatinib medac 400 mg kovat kapselit ovat koon ”00” liivatekapseleita , joissa on karamellinvärinen runko-osa ja kärki.

Imatinib medac 100 mg:n kapselit ovat 60 kapselin läpipainopakkauksissa.

Imatinib medac 400 mg:n kapselit ovat 30 kapselin läpipainopakkauksissa.

### Myyntiluvan haltija

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

### Valmistaja

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Puola

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**



**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>