

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina) (*imatinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge kuni kollakas pulber oranžis kuni hallikasoranžis läbipaistmatus kapslis tähisega "NVR SI".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glivec on näidustatud

- täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kui ravi α -interferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoterapiaga täiskasvanud ja lapspatsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoterapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kaugelarenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFR α ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Gliveci mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Glivec on näidustatud

- täiskasvanud patsientidel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST-i reseksiooni. Väikese või väga väikese retsidiivi tekke riskiga patsiendid ei tohiks adjuvantravi saada.
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalse ärrituse nähte. Annused 400 mg ja 600 mg võib manustada üks kord päevas, annus 800 mg tuleks aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul. Patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama (lastel), võib kapslite sisu lahustada klaasis gaseerimata vees või õunamahlas. Kuna loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ning võimalik risk inimese lootele ei ole teada, peavad fertiilses eas naised olema kapslite avamisel väga ettevaatlikud ning vältima ravimi sattumist nahale ja silma või ravimi sissehingamist (vt lõik 4.6). Käed tuleb pärast lahtiste kapslite käsitlemist viivitamatult puhtaks pesta.

Annustamine täiskasvanutele KML korral

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

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

Gliveci soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriis diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või luuüdis ≥30% või esineb ekstramedullaarne haiguskolle välja arvatud hepatosplenomegalia.

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

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

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kaugelarenenud KML korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul pediaatrilistel patsientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

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

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Gliveci soovitatav annus Ph+ ALL-i täiskasvanud patsientidel on $600 \text{ mg}/\text{ööpäevas}$. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitle alal.

Raviskeem: praeguste andmete kohaselt on Glivec annuses $600 \text{ mg}/\text{ööpäevas}$ osutunud efektiivseks ja ohutuks värskelt diagnoositud Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (Ph+ ALL) täiskasvanud patsientide ravis kombinatsioonis kemoteraapiaga ravi induktsiooni-, konsolidatsiooni- ja säilitusfaasis (vt lõik 5.1). Glivec-ravi kestus võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem Gliveci manustamine andnud paremaid tulemusi.

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteraapia Gliveciga annuses $600 \text{ mg}/\text{ööpäevas}$ ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine lastele Ph+ ALL korral

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

Annustamine MDS/MPD korral

Gliveci soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on $400 \text{ mg}/\text{ööpäevas}$.

Ravi kestus: praeguseks ainukeses kliinilises uuringus jätkati ravi Gliveciga kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõik 5.1). Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 47 kuud (24 päeva kuni 60 kuud).

Annustamine HES/KEL korral

HES/KEL puhul on Gliveci soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST-i korral

Mittepereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise GIST-i täiskasvanud patsientidel on Gliveci soovitatav annus 400 mg/ööpäevas.

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

Ravi kestus. GIST-i patsientide kliinilistes uuringutes jätkati Gliveci ravi kuni haiguse progresseerumiseni. Andmete analüüsi ajal oli ravi mediaankestus 7 kuud (7 päevast kuni 13 kuuni). Ei ole uuritud kuidas mõjub ravi katkestamine pärast positiivse ravitulemuse saavutamist.

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

Annustamine PDFS-i korral

Gliveci soovitatav annus PDFS-i täiskasvanud patsientidel on 800 mg/ööpäevas.

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

Bilirubiini taseme tõusul >3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal*, IULN) või maksa transaminaaside aktiivsuse tõusul >5 korda üle IULNi, tuleb Gliveci ravi peatada niikauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele <1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele <2,5 korda üle IULNi. Ravi Gliveciga võib seejärel jätkata madalama ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg-lt annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75x10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75x10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 300 mg.

KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10⁹/l ja trombotsüüte ≥75x10⁹/l. 2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10⁹/l ja/või trombotsüüte <50x10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 260 mg².
KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on <0,5x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <10x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Gliveci annust kuni annuseni 400 mg 3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg. 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Gliveci ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1x10⁹/l ja trombotsüüte ≥20x10⁹/l, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv on <0,5x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <10x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Gliveci annust kuni annuseni 260 mg/m². 3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m². 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Gliveci ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1x10⁹/l ja trombotsüüte ≥20x10⁹/l, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m².
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10⁹/l ja trombotsüüte ≥75x10⁹/l. 2. Jätkata ravi Gliveci annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10⁹/l ja/või trombotsüüte on <50x10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1). Väga vähene on Gliveci kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral.

Imatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad avaldatud andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksapuudulikkus

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

Maksapuudulikkuse klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

Neerupuudulikkus

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

Eakad

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gliveci manustamisel koos teiste ravimitega võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik Gliveci võtmisel koos proteaasi inhibiitorite, seenevastaste asoolide, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (vt lõik 4.5).

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

Hüpotüreoidism

Kliinilisi hüpotüreoidismi juhtusid on kirjeldatud türeoidektomia läbinud patsientidel, kes saavad Glivec-ravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiini) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Gliveci metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksapuudulikkusega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõik 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et GIST-i patsientidel võivad esineda maksametastaasid, mis võivad põhjustada maksafunktsiooni halvenemist.

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

Vedelikupeetus

Umbes 2,5% Glivecit kasutavast äsja diagnoositud KML-i patsiendist on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kaalutõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi. Kliinilistes uuringutes täheldati taoliste juhtude suuremat esinemissagedust eakatel ja neil, kellel oli anamneesis varasem südamehaigus. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

Südamehaigusega patsiendid

Südamehaiguse, südamepuudulikkuse riskifaktorite või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning igat patsienti, kellel esinevad südame- või neerupuudulikkuse sümptomid või nähud, tuleb täiendavalt uurida ning ravida.

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

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

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringus täheldati nii seedetrakti verejookse kui kasvajasisesid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (näiteks kasvaja suurus, kasvaja paiknemine, koagulatsioonihäired), mille järgi saaks eristada GIST-i patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Et suurenenud vaskulariseerumine ja kalduvus veritsusele on osa GIST-i olemusest ja kliinilisest kulust, tuleb kõigil patsientidel verejooksude jälgimises ja ravis rakendada standardseid meetmeid ja protseduure.

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

Tuumorilahustussündroom

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

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

Fototoksilisus

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

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKId) on seostatud trombootilise mikroangiopaatiaga (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi Gliveci kasutajatelt (vt lõik 4.8). Kui Glivecit võtval patsiendil ilmnevad TMA-ga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrgenenud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos väikese ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi Gliveciga jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

Gliveci ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi Gliveciga KML-i patsientidel on seostatud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Siiski on taoliste tsütopeeniate esinemine tõenäoliselt seotud ravitava haigusega ja nad esinesid sagedamini aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis KML-i patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML patsientidega. Ravi Gliveciga võib katkestada või annust vähendada, nagu soovitatud lõigus 4.2.

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

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

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

Lapsed

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

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

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või fosfenütoiin, primidoon, *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võivad oluliselt vähendada Gliveci plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi rifampitsiini korduvate annustega 600 mg, millele järgnes ühekordne Gliveci annus 400 mg, andis tulemuseks C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenemise vähemalt 54% ja 74% võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka maliigse glioomiga patsientidel, keda raviti Gliveciga ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER-e. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada Glivec

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

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

In vitro pärssib Glivec tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda päevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90% CI [1.16...1.30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleks kliiniliselt jälgida.

Glivec inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni Ki väärtusega 58,5 mikromooli/l. Glivec 400 mg ja paratsetamool 1000 mg manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Gliveci ja paratsetamooli kõrgemaid annuseid ei ole uuritud.

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Glivecit kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk lootele ei ole teada. Glivecit ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul kui see on hädavajalik. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust ohust lootele.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

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

Kui Ph+ ALL-i patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoterapia annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutuslaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL-i korral. Kuigi ohutuslaste andmed lastel Ph+ ALL-i korral on piiratud, ei ole uusi ohutusi lastel idenifitseeritud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kaalutõus koos või ilma pindmiste turseteta, võib üheskoos kirjeldada kui “vedelikupeetust”. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida Gliveci ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud juhtudest olla rasked või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalseid leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuht, on toodud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüingiit, kopsupõletik ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktiivatsioon*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv:</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage:</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv:</i>	Segasus
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu ²
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krampid, nägemisnärvide neuriit
<i>Teadmata:</i>	Ajuturse*

Silma kahjustused	
<i>Sage:</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakoopa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
<i>Harv:</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata:</i>	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv:</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata:</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*
Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüngiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispuudulikkus ¹¹ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keeliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage:</i>	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv:</i>	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage:</i>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused, pannikuliit ¹²
<i>Harv:</i>	Äge febriline neutrofiilne dermatoos (Sweet'i sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevens-Johnson'i sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), pemfigus*
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihas-skeleti valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu ¹⁰
<i>Sage:</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigeste ja lihaste jäikus, osteonekroos*
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfaasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

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

- 1 Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML-i patsientidel ja GIST-i patsientidel.
- 2 Peavalu oli kõige sagedasem GIST-i patsientidel.
- 3 Patsient aasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML-i patsientidel kui kroonilise KML-i patsientidel.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST-i patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST-i ja transformeerunud KML-i (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST-i ja transformeerunud KML-i (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML-i patsientidel.
- 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST-i patsientidel.
- 8 Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.
- 9 Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.
- 10 Lihas-skeleti valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML-i patsientidel kui GIST-i patsientidel.
- 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.
- 12 Sealhulgas nodoosne erüteem.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsid

Hematoloogia

Kõigis KML-i uuringutes on täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat, kusjuures esinemissagedus näib olevat suurem suuremate annuste, ≥ 750 mg kasutamisel (I faasi uuring). Samas oli tsütopeeniate esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi korral (neutropeenia esines vastavalt 59...64% patsientidel ja trombotsütopeenia 44...63% patsientidel) võrreldes kroonilises faasis äsja diagnoositud KML-i patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Äsja diagnoositud kroonilises faasis KML korral täheldati IV astme neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$) vastavalt 3,6% ja vähem kui 1% patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide keskmine kestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või Gliveci ravi ajutise katkestamisega, harva võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML korral täheldati lastel kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt esinesid need esimeste ravikuude jooksul.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud patsientidel täheldati GIST-i uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasise verejooksudega. III ja IV astme neutropeeniat täheldati vastavalt 7,5% ja 2,7% patsientidest ning III astme trombotsütopeeniat 0,7% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei tekkinud IV astme trombotsütopeeniat. Leukotsüütide ja neutrofiilide arvu langus tekkis peamiselt ravi esimese kuue nädala jooksul ja pärast seda püüsid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($< 5\%$) või bilirubiini ($< 1\%$) taseme rasket tõusu täheldati KML-i patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli umbes üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% KML-i patsientidest. GIST-i patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaadi aminotransferaasi) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on teatatud üksikutest Gliveci üleannustamise juhtudest. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul kirjeldatud lõpptulemus “paranenud” või “tervenenud”. Erinevate annusevahemike puhul kirjeldatud nähud on järgmised:

Täiskasvanud

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

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

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

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

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA01

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliinilised KML-i uuringud

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

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

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

Krooniline staadium, äsja diagnoositud

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

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

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

(Parim reaktsioon)	Glivec n=553	IFN+Ara-C N=553
Hematoloogiline vastus		
Täielik hematoloogiline ravivastus n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Tsütogeneetiline vastus		
Oluline ravivastus n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Täielik tsütogeneetiline ravivastus CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline ravivastus n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulaarne ravivastus**		
Oluline ravivastus 12. kuuks (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Oluline ravivastus 24. kuuks (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Oluline ravivastus 84. kuuks (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischeri täpne test		
** Molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetest		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat): Leukotsüütide arv <10x10 ⁹ /l, trombotsüüte <450x10 ⁹ /l, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres <5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile <20%, puudub ekstramedullaarne haigus		
Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%), vähene (36...65%) või minimaalne (66...95%). Oluline ravivastus (0...35%) hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse.		
Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: Bcr-Ab1 transkriptide arvu ≥3 logaritmiline vähenemine perifeerses veres pärast 12-kuulist ravi võrrelduna algväärtusega (mõõdetud reaajas kvantitatiivse pöördranskriptaasi PCR meetodil).		

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

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati Gliveci rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37 (6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi, 31 (5,6%) juhul olulise tsütogeneetilise ravivastuse kaoga, 15 (2,7%) juhul täieliku hematoloogilise ravivastuse kaoga või leukotsüütide arvu suurenemisega ning 10 (1,8%) juhul KML'ga mitteseotud surmadega. IFN+Ara-C rühmas täheldati aga 165 (29,8%) progresseerumise juhtu, millest 130 ilmsesid esmavaliku IFN+Ara-C ravi ajal.

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

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

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

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

Krooniline staadium, interferoonravi ebaõnnestumine

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

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

Akseleeratsioonifaas

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

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

Müeloidne blastne kriis

Osalet 260 patsienti müeloidse blastse kriisiga. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisi raviks ("eelnevalt ravitud patsiendid") ja 165 (63%) ei olnud ravi saanud ("ravimata patsiendid"). Esimesed 37 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ja ülejäänud 223 patsienti alustasid annusega 600 mg.

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

Lümfoidne blastne kriis

I faasi uuringutes osales piiratud arv patsiente ($n=10$). Hematoloogiline vastus esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

Tabel 3 Reaktsioon KML uuringutes täiskasvanutel

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

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

Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv $<10 \times 10^9/l$, trombotsüüte $<450 \times 10^9/l$, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres $<5\%$, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile $<20\%$, puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, lüüdis blaste $<5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus]

Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ (ainult 0102 ja 0109)

Kroonilise staadiumi taastumine: lüüdis ja perifeerses veres blaste $<15\%$, blaste+promüelotsüüte lüüdis ja perifeerses veres $<30\%$, perifeerses veres basofiile $<20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).

² Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid:

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

³ Täielik tsütogeneetiline vastus kinnitunud teisel lüüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset lüüdi uuringut.

Lapsed

Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 pediaatrilist patsienti vanuses alla 18 aasta, kellel esines kas kroonilises staadiumis KML (n=11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n=15). Kõiki patsiente oli varem olulisel määral ravitud – 46% patsientidest oli tehtud eelnev luuüdi siirdamine ja 73% olid saanud eelnevat kemoteraapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti Gliveci annustega 260 mg/m²/ööpäevas (n=5), 340 mg/m²/ööpäevas (n=9), 440 mg/m²/ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n=5). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus esines seega 77% patsientidest.

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Gliveciga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Philadelphia kromosoomi (bcr-abl-translokatsiooni) suhtes positiivse kroonilise müeloidleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kliinilised Ph+ ALL uuringud

Äsja diagnoositud Ph+ ALL

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

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

Tabel 4 Kemoterapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalselt, päev 1
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 6...7, 13...16; VCR 1 mg i.v., päevadel 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), päevadel 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v.(1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguanus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8; Prednisoon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...7, 15...21; IDA 9 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), päevadel 1...4; Mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; VCR 2 mg i.v., päevadel 6, 13, 20; Daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v., päevadel 6...7, 13...14
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), päevadel 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 28...31, 35...38, 42...45; 6-MP 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 26...46
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; Vindesiin 3 mg/m ² i.v., päev 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), päev 1; Etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) päevadel 4...5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päev 5

Uuring AJP01

Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), päev 1; Daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8, 15, 21; Prednisoloon 60 mg/m ² /ööpäevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteraapia: kemoteraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; Prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5

Uuring AUS01

Induktsioon- konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD skeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 2 mg i.v., päevadel 4, 11; Doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h), päev 4; DEX 40 mg/ööpäevas päevadel 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; Prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul

Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.

Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfaamid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin; VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne

Lapsed

Uuringus I2301 (avatud mitmekeskuseline järjestikuste kohortidega mitterandomiseeritud III faasi uuring) osales kokku 93 Ph+ ALL-ga last, noorukit ja noort täiskasvanut (vanuses 1 kuni 22 aastat), kes said Glivecit (340 mg/m²/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Glivecit manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures Gliveciga ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega Glivec-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega Glivec-ravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane Gliveci ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoterapiat ilma Glivecita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5 patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 5 Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

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

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

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

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

Retsidiveerunud/refraktaarne Ph+ ALL

Kui imatiniibi kasutati monoteraapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-i patsientidel, saavutasid 411 uuritust 53 patsienti hematoloogilise ravivastuse 30% (9% täielik ravivastus) ja 23% olulise tsütogeneetilise ravivastuse. (Tuleb märkida, et 411 patsiendist 353 said ravi laiendatud juurdepääsuprogrammi alusel ilma, et oleks kogutud esmase ravivastuse andmeid.)

411 retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-i patsiendi seas jäi keskmine haiguse progresseerumiseni kulunud aeg vahemikku 2,6...3,1 kuud ning keskmine üldine elulemus 401 uuritud patsiendi seas oli 4,9...9 kuud. Andmed olid samad täiendavas analüüsis, mis hõlmas patsiente vanuses 55 aastat ja vanemad.

Kliinilised MDS/MPD uuringud

Gliveci kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollgrupiga uuringuid ei ole. Avatud, mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati Gliveci kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL, Kit või PDGFR valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales 7 MDS/MPD patsienti, keda raviti Gliveci annusega 400 mg ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendist kolm saavutasid andmete analüüsi ajaks hematoloogilise ravivastuse (2 täieliku ja 1 osalise). Patsientide vanus oli 20...72 aastat.

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

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg Glivecit ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümnelt patsiendil tuvastati PDGFR-i geneetiline rekombinatsioon, neist 9 saavutasid täieliku ja 1 osalise hematoloogilise ravivastuse. Nende patsientide vanus oli vahemikus 2...79 aastat. Hilisemates publikatsioonides on täiendavaid teateid, et üheteistkümnelt patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest jälgimisest. Need patsiendid said Glivecit keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 60 kuud). Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liitranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud Gliveci kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL-i kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskesuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati Glivec'i toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL-i patsienti Gliveciga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL-i patsiendi andmetest, kes said Glivec'i annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivsed HES-i patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsetel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis kuid (vahemik teatamise ajal ulatus ühest kuust kuni rohkem kui 44 kuuni). Hiljutistes publikatsioonides on teateid, et nendest 65-st patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL-i pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Kliinilised mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringud

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

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

Tabel 6 Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

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

Ravivastuste määrad kahes annustamisrühmas ei erinenud. Oluline hulk patsiente, kellel vaheanalüüsi tegemise ajal oli haigus stabiilne, saavutasid osalise ravivastuse pikema ravi jooksul (järelkontrolli mediaanaeg 31 kuud). Keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 13 nädalat (95% CI 12...23). Keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni nendel, kes saavutasid ravivastuse oli 122 nädalat (95% CI 106...147), uuringu üldpopulatsioonis oli see 84 nädalat (95% CI 71...109). Elulemuse mediaankestus ei ole veel määratav. Pärast 36-kuulist jälgimist oli Kaplani-Meieri elulemuse hinnang 68%.

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

GIST-i adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

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

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

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

* Täielik järelkontrolli periood; NE – ei ole hinnatav

Teises mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (SSG XVIII/AIO) võrreldi ravi imatiniibi annusega 400 mg/ööpäevas 12 kuu jooksul ja 36 kuu jooksul patsientidel, kellel oli tehtud GIST-i reseksioon ja esines üks järgnevaist: kasvaja diameeter > 5 cm ja mitotoiline lugem > 5/50 HPF (high power fields, tugeva suurendusega väli) või kasvaja diameeter > 10 cm ja ükskõik milline mitotoiline lugem või ükskõik millise suurusega kasvaja koos mitotoilise lugemiga > 10/50 HPF või kasvaja, mis on levinud peritoneaalõnde. Uuringus osalemiseks andsid nõusoleku ja randomiseeriti 397 patsienti (199 patsienti 12-kuulises rühmas ja 198 patsienti 36-kuulises rühmas), mediaanvanus oli 61 aastat (vahemikus 22 kuni 84 aastat). Järelkontrolli mediaankestus oli 54 kuud (randomiseerimise kuupäevast kuni andmete kogumise lõppkuupäevani), kogu järelkontroll kestis 83 kuud esimese patsiendi randomiseerimise kuupäevast kuni andmete kogumise lõppkuupäevani.

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

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

Lisaks, kolmkümmend kuus (36) kuud Gliveci ravi pikendas oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise Gliveci raviga (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabel 8, Joonis 2).

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

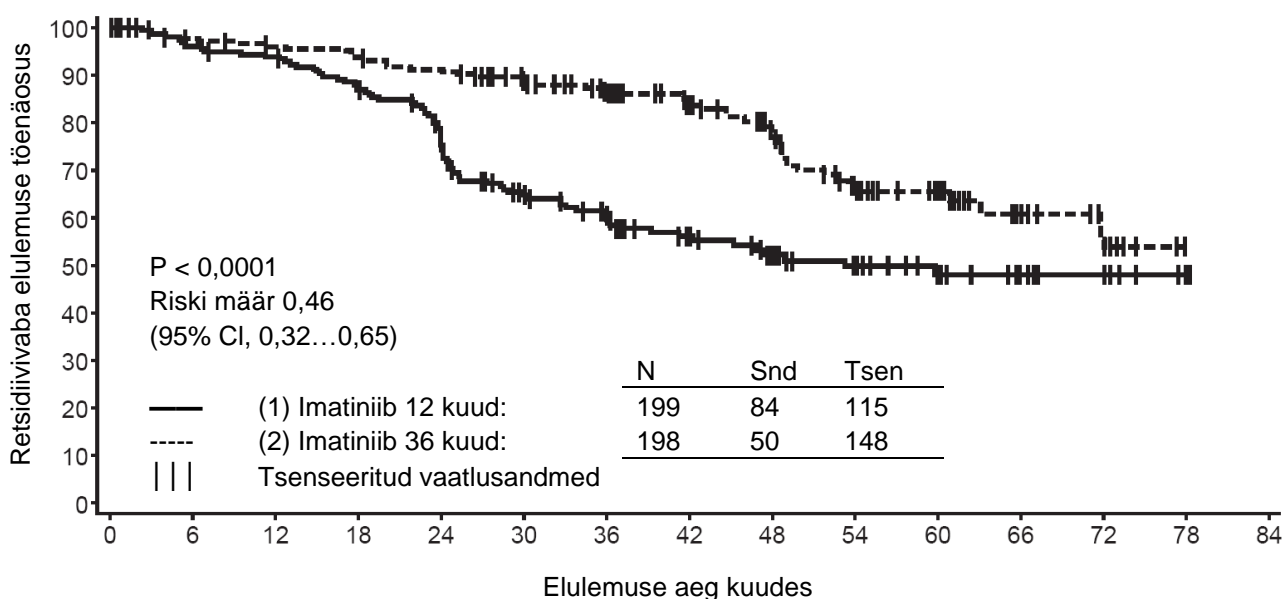
Surmade koguarv oli 25 12-kuulises ravirühmas ja 12 36-kuulises ravirühmas.

ITT analüüsis oli 36-kuuline ravi imatiniibiga tõhusam võrreldes 12-kuulise raviga, sealhulgas arvestati kogu uuringu populatsiooni. Kavandatud uuringus, kus alarühmad olid jagatud mutatsiooni tüübi järgi, oli 36-kuulise ravi puhul patsientidel, kellel esines mutatsioon 11 eksonis, RVE HR 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Teiste vähem levinud mutatsioonide kohta ei saa teha järeldusi, kuna kirjeldatud juhtumite arv on liiga väike.

Tabel 8 12-kuuline ja 36-kuuline Gliveci ravi (SSGXVIII/AIO Uuring)

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

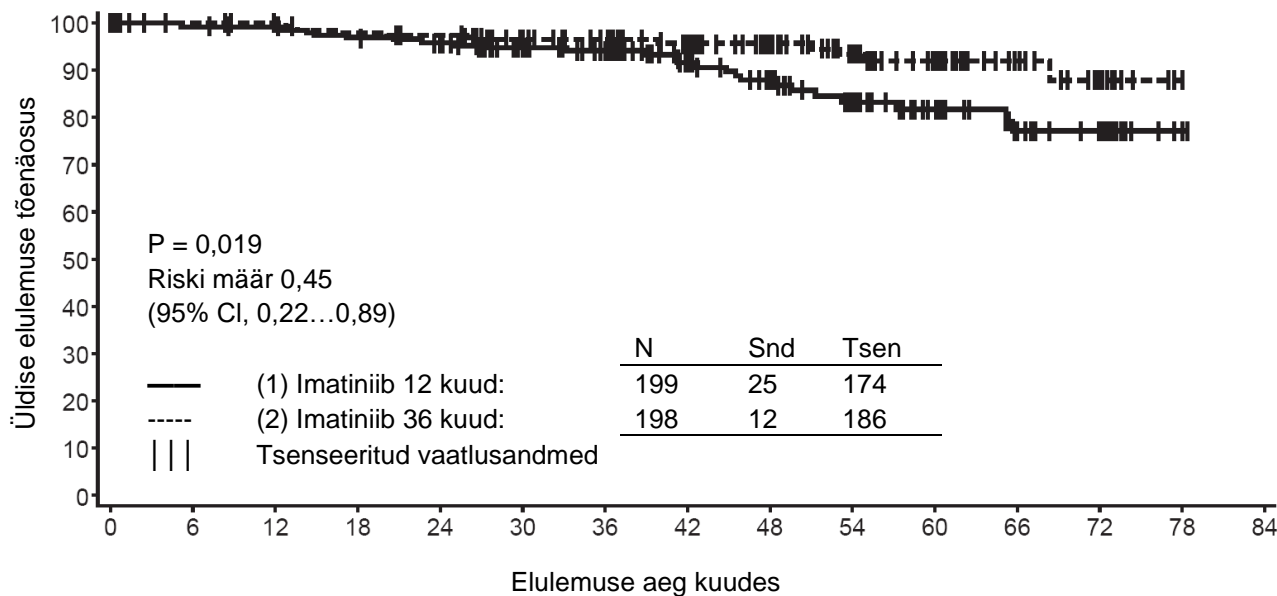
Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

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



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

c-Kit-positiivse GIST-i pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 7-s publikatsioonis kirjeldati 17 GIST-i (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul pediaatrilistest GIST-i patsientidest puudusid c-Kit või PDGFR mutatsiooni kinnitavad andmed, mille tagajärjel võisid kliinilised tulemusnäitajad olla erinevad.

Kliinilised PDFS-i uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg Glivecit ööpäevas. PDFS-i patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFS-ga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS-i patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) Glivecit ööpäevas. Viiel (5) patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil Gliveci ravivastuse saanutel.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gliveci farmakokineetika

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor. K_i väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 μ mol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon patsientidel on 2...4 μ mol/l, seega on võimalik samaaegselt manustatavate ravimite CYP2D6 ja/või CYP3A4/5 vahendusel toimuva metabolismi pärssimine. Imatiniib ei sekkunud 5-fluorouratsiili biotransformatsiooni, kuid pärssis paklitakseeli metabolismi CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M) konkureeriva inhibeerimise kaudu. Leitud K_i väärtus on siiski palju kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon plasmas, mistõttu ei eeldata koostoimeid imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga.

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

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

Farmakokineetika GIST-i patsientidel

GIST-i patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST-i patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm muutujat (albumiin, leukotsüütide arv ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

Populatsioonifarmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

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

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

Organpuudulikkus

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes ilmned olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi plasmakontsentratsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mitme annusega toksilisuse uuringutes ilmned rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõdukad muutused veres, rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

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

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

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (NOAEL) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes umbes üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

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

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

Rottidel tehtud suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, mis sai ravimit 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeteta tase (NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast annusest 800 mg).

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

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

Imatiniibi annustega 15, 30 ja 60 mg/kg/ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/ööpäevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomiopaatia (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja preputsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnäärre, neerupealise ja mao mittegländulaarne osa.

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

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

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

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnaohtu setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu: Mikrokrustalliline tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest: Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv: Punane raudoksiid (E172)
Šellak

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blister

Pakend sisaldab 24, 48, 96, 120 või 180 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/198/002-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. november 2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane kuni pruunikasoranž ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, tähisega “NVR” ühel ja “SA” ning poolitusjoonega teisel pool.

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane kuni pruunikasoranž ovaaljas kaksikkumer längus servadega õhukese polümeerikattega tablett, millel pimetrukis “400” ühel pool ning poolitusjoon teisel pool tähisega “SL” mõlemal pool poolitusjoont.

Õhukese polümeerikattega tablette saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glivec on näidustatud

- täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanud ja pediaatriliste patsientide raviks, kui ravi α -interferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanud ja lapspatientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kaugelearenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFR α ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Gliveci mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Glivec on näidustatud

- täiskasvanud patsientidel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST-i reseksiooni. Väikese või väga väikese retsidiivi tekke riskiga patsiendid ei tohiks adjuvantravi saada.
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustest 400 mg ja 800 mg erinevate annuste (vt soovitusel allpool) kasutamiseks on saadaval 100 mg ja 400 mg poolitatavad tabletid.

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

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

Annustamine täiskasvanutele KML korral

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

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

Gliveci soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriis diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või lüüdis ≥30% või esineb ekstramedullaarne haiguskolle välja arvatud hepatosplenomegalia.

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

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

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kauglearenenud KML korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul pediaatrilistel patsientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

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

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Gliveci soovitatav annus Ph+ ALL-i täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitle alal.

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoterapia Gliveciga annuses 600 mg/ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine lastele Ph+ ALL korral

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

Annustamine MDS/MPD korral

Gliveci soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg/ööpäevas.

Ravi kestus: praeguseks ainukeses kliinilises uuringus jätkati ravi Gliveciga kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõik 5.1). Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 47 kuud (24 päeva kuni 60 kuud).

Annustamine HES/KEL korral

HES/KEL puhul on Gliveci soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST-i korral

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

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

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

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

Annustamine PDFS-i korral

Gliveci soovitatav annus PDFS-i täiskasvanud patsientidel on 800 mg/ööpäevas.

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

Bilirubiini taseme tõusul >3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal, IULN*) või maksa transaminaaside aktiivsuse tõusul >5 korda üle IULNi, tuleb Gliveci ravi peatada niikauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele <1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele <2,5 korda üle IULNi. Ravi Gliveciga võib seejärel jätkata madalama ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg-lt annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$)	Neutrofiilide absoluutarv on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Jätkata ravi Gliveci varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 260 mg^2.
KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $<0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraadi või biopsia).2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Gliveci annust kuni annuseni 400 mg3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg.4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Gliveci ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.

Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv on <0,5x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <10x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada Gliveci annust kuni annuseni 260 mg/m². 3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m². 4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada Gliveci ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1x10⁹/l ja trombotsüüte ≥20x10⁹/l, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m².
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Katkestada Gliveci ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10⁹/l ja trombotsüüte ≥75x10⁹/l. 2. Jätkata ravi Gliveci annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10⁹/l ja/või trombotsüüte on <50x10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata Gliveci ravi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1). Väga vähene on Gliveci kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral.

Imatiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral kliinilistes uuringutes ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad avaldatud andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksapuudulikkus

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

Maksapuudulikkuse klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

Neerupuudulikkus

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

Eakad

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gliveci manustamisel koos teiste ravimitega võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik Gliveci võtmisel koos proteaasi inhibiitorite, seenevastaste asoolide, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (vt lõik 4.5).

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

Hüpotüreoidism

Kliinilisi hüpotüreoidismi juhtusid on kirjeldatud türeoidektomia läbinud patsientidel, kes saavad Glivec-ravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiini) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Gliveci metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksapuudulikkusega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõik 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et GIST-i patsientidel võivad esineda maksametastaasid, mis võivad põhjustada maksafunktsiooni halvenemist.

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

Vedelikupeetus

Umbes 2,5% Glivecit kasutavast äsja diagnoositud KML-i patsiendist on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kaalutõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi. Kliinilistes uuringutes täheldati taoliste juhtude suuremat esinemissagedust eakatel ja neil, kellel oli anamneesis varasem südamehaigus. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

Südamehaigusega patsiendid

Südamehaiguse, südamepuudulikkuse riskifaktorite või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning igat patsienti, kellel esinevad südame- või neerupuudulikkuse sümptomid või nähud, tuleb täiendavalt uurida ning ravida.

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

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

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringus täheldati nii seedetrakti verejookse kui kasvajasisesid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (näiteks kasvaja suurus, kasvaja paiknemine, koagulatsioonihäired), mille järgi saaks eristada GIST-i patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Et suurenenud vaskulariseerumine ja kalduvus veritsusele on osa GIST-i olemusest ja kliinilisest kulust, tuleb kõigil patsientidel verejooksude jälgimises ja ravis rakendada standardseid meetmeid ja protseduure.

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

Tuumorilahustussündroom

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

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

Fototoksilisus

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

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKId) on seostatud trombootilise mikroangiopaatiaga (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi Gliveci kasutajatelt (vt lõik 4.8). Kui Glivecit võtval patsiendil ilmnevad TMA-ga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrgeks tõusnud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos väikese ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi Gliveciga jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

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

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

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

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

Lapsed

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

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

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või fosfenütoiin, primidoon, *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võivad oluliselt vähendada Gliveci plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi rifampitsiini korduvate annustega 600 mg, millele järgnes ühekordne Gliveci annus 400 mg, andis tulemuseks C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenemise vähemalt 54% ja 74% võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka malligse glioomiga patsientidel, keda raviti Gliveciga ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER-e. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada Glivec

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

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

In vitro pärsvib Glivec tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda päevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90% CI [1.16...1.30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleks kliiniliselt jälgida.

Glivec inhibeerib *in vitro* parasetamooli O-glükuronisatsiooni Ki väärtusega 58,5 mikromooli/l. Glivec 400 mg ja parasetamool 1000 mg manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Gliveci ja parasetamooli kõrgemaid annuseid ei ole uuritud.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik suurte annustega parasetamooli ja Gliveci koos kasutamisel.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Glivecit kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaanestest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk lootele ei ole teada. Glivecit ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul kui see on hädavajalik. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust ohust lootele.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

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

Kui Ph+ ALL-i patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoteraapia annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutuslaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral. Kuigi ohutuslaste andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, ei ole uusi ohtusid lastel idenfiteeritud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kaalutõus koos või ilma pindmiste turseteta, võib üheskoos kirjeldada kui “vedelikupeetust”. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida Gliveci ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud juhtudest olla rasked või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutuslaste leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuht, on toodud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüngiit, kopsupõletik ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febriline neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv:</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Pühhaatrilised häired	
<i>Sage:</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv:</i>	Segasus
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu ²
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärv neuriiit
<i>Teadmata:</i>	Ajuturse*
Silma kahjustused	
<i>Sage:</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakoopa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
<i>Harv:</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata:</i>	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv:</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata:</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*

Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüngiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispuudulikkus ^{11*} , interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keeliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao <i>antrumi</i> piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage:</i>	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv:</i>	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage:</i>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused, pannikuliit ¹²
<i>Harv:</i>	Äge febriline neutrofiilne dermatosis (Sweet'i sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevens-Johnson'i sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), pemfigus*
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, toksiline epidermaalne nekroolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihas-skeleti valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu ¹⁰
<i>Sage:</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigeste ja lihaste jäikus, osteonekroos*
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

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

- 1 Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML-i patsientidel ja GIST-i patsientidel.
- 2 Peavalu oli kõige sagedasem GIST-i patsientidel.
- 3 Patsient aasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML-i patsientidel kui kroonilise KML-i patsientidel.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST-i patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST-i ja transformeerunud KML-i (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST-i ja transformeerunud KML-i (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML-i patsientidel.
- 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST-i patsientidel.
- 8 Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.
- 9 Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.
- 10 Lihas-skeleti valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML-i patsientidel kui GIST-i patsientidel.
- 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutroopenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.
- 12 Sealhulgas nodoosne erüteem.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsid

Hematoloogia

Kõigis KML-i uuringutes on täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat, kusjuures esinemissagedus näib olevat suurem suuremate annuste, ≥ 750 mg kasutamisel (I faasi uuring). Samas oli tsütopeeniate esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi korral (neutropeenia esines vastavalt 59...64% patsientidel ja trombotsütopeenia 44...63% patsientidel) võrreldes kroonilises faasis äsja diagnoositud KML-i patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Äsja diagnoositud kroonilises faasis KML korral täheldati IV astme neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$) vastavalt 3,6% ja vähem kui 1% patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide keskmine kestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või Gliveci ravi ajutise katkestamisega, harva võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML korral täheldati lastel kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt esinesid need esimeste ravikuude jooksul.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud patsientidel täheldati GIST-i uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasise verejooksudega. III ja IV astme neutropeeniat täheldati vastavalt 7,5% ja 2,7% patsientidest ning III astme trombotsütopeeniat 0,7% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei tekkinud IV astme trombotsütopeeniat. Leukotsüütide ja neutrofiilide arvu langus tekkis peamiselt ravi esimese kuue nädala jooksul ja pärast seda püsisid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($< 5\%$) või bilirubiini ($< 1\%$) taseme rasket tõusu täheldati KML-i patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli umbes üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% KML-i patsientidest. GIST-i patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaadi aminotransferaasi) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on teatatud üksikutest Gliveci üleannustamise juhtudest. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul kirjeldatud lõpptulemus “paranenud” või “tervenenud”. Erinevate annusevahemike puhul kirjeldatud nähud on järgmised:

Täiskasvanud

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

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

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

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

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA01

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Kliinilised KML uuringud

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

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

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

Krooniline staadium, äsja diagnoositud

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

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

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

(Parim reaktsioon)	Glivec n=553	IFN+Ara-C N=553
Hematoloogiline vastus		
Täielik hematoloogiline ravivastus n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Tsütogeneetiline vastus		
Oluline ravivastus n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Täielik tsütogeneetiline ravivastus CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline ravivastus n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulaarne ravivastus**		
Oluline ravivastus 12. kuuks (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Oluline ravivastus 24. kuuks (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Oluline ravivastus 84. kuuks (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischeri täpne test		
** Molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetel		
Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat): Leukotsüütide arv <10x10 ⁹ /l, trombotsüüte <450x10 ⁹ /l, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres <5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile <20%, puudub ekstramedullaarne haigus		
Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%), vähene (36...65%) või minimaalne (66...95%). Oluline ravivastus (0...35%) hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse.		
Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid: Bcr-Ab1 transkriptide arvu ≥3 logaritmiline vähenemine perifeerses veres pärast 12-kuulist ravi võrrelduna algväärtusega (mõõdetud reaallajas kvantitatiivse pöördranskriptaasi PCR meetodil).		

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

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati Gliveci rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37 (6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi, 31 (5,6%) juhul olulise tsütogeneetilise ravivastuse kaoga, 15 (2,7%) juhul täieliku hematoloogilise ravivastuse kaoga või leukotsüütide arvu suurenemisega ning 10 (1,8%) juhul KML-ga mitteseotud surmadega. IFN+Ara-C rühmas täheldati aga 165 (29,8%) progresseerumise juhtu, millest 130 ilmnesis esmavaliku IFN+Ara-C ravi ajal.

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

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

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

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

Krooniline staadium, interferoonravi ebaõnnestumine

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

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

Akseleeratsioonifaas

Osalet 235 täiskasvanud patsienti KML-i akseleeratsioonifaasis. Esimesed 77 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ning ülejäänud 158 patsienti alustasid annusega 600 mg.

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

Müeloidne blastne kriis

Osalet 260 patsienti müeloidse blastse kriisiga. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisi raviks ("eelnevalt ravitud patsiendid") ja 165 (63%) ei olnud ravi saanud ("ravimata patsiendid"). Esimesed 37 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ja ülejäänud 223 patsienti alustasid annusega 600 mg.

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

Lümfoidne blastne kriis

I faasi uuringutes osales piiratud arv patsiente ($n=10$). Hematoloogiline vastus esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

Tabel 3 Reaktsioon KML-i uuringutes täiskasvanutel

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

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

Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv $<10 \times 10^9/l$, trombotsüüte $<450 \times 10^9/l$, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres $<5\%$, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile $<20\%$, puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, lüüdis blaste $<5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus]

Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ (ainult 0102 ja 0109)

Kroonilise staadiumi taastumine: lüüdis ja perifeerses veres blaste $<15\%$, blaste+promüelotsüüte lüüdis ja perifeerses veres $<30\%$, perifeerses veres basofiile $<20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).

² Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid:

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

³ Täielik tsütogeneetiline vastus kinnitunud teisel lüüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset lüüdi uuringut.

Lapsed

Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 pediaatrilist patsienti vanuses alla 18 aasta, kellel esines kas kroonilises staadiumis KML (n=11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n=15). Kõiki patsiente oli varem olulisel määral ravitud – 46% patsientidest oli tehtud eelnev luuüdi siirdamine ja 73% olid saanud eelnevat kemoterapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti Gliveci annustega 260 mg/m²/ööpäevas (n=5), 340 mg/m²/ööpäevas (n=9), 440 mg/m²/ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n=5). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus esines seega 77% patsientidest.

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Gliveciga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Philadelphia kromosoomi (bcr-abl-translokatsiooni) suhtes positiivse kroonilise müeloidleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kliinilised Ph+ ALL uuringud

Äsja diagnoositud Ph+ ALL

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

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

Tabel 4 Kemoterapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalselt, päev 1
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 6...7, 13...16; VCR 1 mg i.v., päevadel 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), päevadel 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v.(1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguanus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8; Prednisoon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...7, 15...21; IDA 9 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), päevadel 1...4; Mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; VCR 2 mg i.v., päevadel 6, 13, 20; Daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v., päevadel 6...7, 13...14
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), päevadel 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 28...31, 35...38, 42...45; 6-MP 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 26...46
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5; Vindesiin 3 mg/m ² i.v., päev 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), päev 1; Etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) päevadel 4...5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päev 5

Uuring AJP01

Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), päev 1; Daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8, 15, 21; Prednisoloon 60 mg/m ² /ööpäevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteraapia: kemoteraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; Prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...5

Uuring AUS01

Induktsioon- konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD skeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 2 mg i.v., päevadel 4, 11; Doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h), päev 4; DEX 40 mg/ööpäevas päevadel 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; Prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul

Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.

Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfaamid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin; VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne

Lapsed

Uuringus I2301 (avatud mitmekeskuseline järjestikuste kohortidega mitterandomiseeritud III faasi uuring) osales kokku 93 Ph+ ALL-ga last, noorukit ja noort täiskasvanut (vanuses 1 kuni 22 aastat), kes said Glivecit (340 mg/m²/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Glivecit manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures Gliveciga ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega Glivec-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega Glivec-ravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane Gliveci ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoterapiat ilma Glivecita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5 patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 5 Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

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

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

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

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

Retsidiveerunud/refraktaarne Ph+ ALL

Kui imatiniibi kasutati monoteraapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-i patsientidel, saavutasid 411 uuritust 53 patsienti hematoloogilise ravivastuse 30% (9% täielik ravivastus) ja 23% olulise tsütogeneetilise ravivastuse. (Tuleb märkida, et 411 patsiendist 353 said ravi laiendatud juurdepääsuprogrammi alusel ilma, et oleks kogutud esmase ravivastuse andmeid.)

411 retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-i patsiendi seas jäi keskmine haiguse progresseerumiseni kulunud aeg vahemikku 2,6...3,1 kuud ning keskmine üldine elulemus 401 uuritud patsiendi seas oli 4,9...9 kuud. Andmed olid samad täiendavas analüüsis, mis hõlmas patsiente vanuses 55 aastat ja vanemad.

Kliinilised MDS/MPD uuringud

Gliveci kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollgrupiga uuringuid ei ole. Avatud, mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati Gliveci kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL, Kit või PDGFR valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales 7 MDS/MPD patsienti, keda raviti Gliveci annusega 400 mg ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendist kolm saavutasid andmete analüüsi ajaks hematoloogilise ravivastuse (2 täieliku ja 1 osalise). Patsientide vanus oli 20...72 aastat.

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

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg Glivecit ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümnelt patsiendil tuvastati PDGFR-i geneetiline rekombinatsioon, neist 9 saavutasid täieliku ja 1 osalise hematoloogilise ravivastuse. Nende patsientide vanus oli vahemikus 2...79 aastat. Hilisemates publikatsioonides on täiendavaid teateid, et üheteistkümnelt patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest jälgimisest. Need patsiendid said Glivecit keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 60 kuud). Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liitranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud Gliveci kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL-i kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskesuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati Glivec'i toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL-i patsienti Gliveciga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL-i patsiendi andmetest, kes said Glivecit annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivsed HES patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsetel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis kuid (vahemik teatamise ajal ulatus ühest kuust kuni rohkem kui 44 kuuni). Hiljutistes publikatsioonides on teateid, et nendest 65-st patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL-i pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Kliinilised mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringud

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

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

Tabel 6 Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

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

Ravivastuste määrad kahes annustamisrühmas ei erinenud. Oluline hulk patsiente, kellel vaheanalüüsi tegemise ajal oli haigus stabiilne, saavutasid osalise ravivastuse pikema ravi jooksul (järelkontrolli mediaanaeg 31 kuud). Keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 13 nädalat (95% CI 12...23). Keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni nendel, kes saavutasid ravivastuse oli 122 nädalat (95% CI 106...147), uuringu üldpopulatsioonis oli see 84 nädalat (95% CI 71...109). Elulemuse mediaankestus ei ole veel määratav. Pärast 36-kuulist jälgimist oli Kaplani-Meieri elulemuse hinnang 68%.

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

GIST-i adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

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

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

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

* Täielik järelkontrolli periood; NE – ei ole hinnatav

Teises mitmekeskuselises avatud III faasi uuringus (SSG XVIII/AIO) võrreldi ravi imatiniibi annusega 400 mg/ööpäevas 12 kuu jooksul ja 36 kuu jooksul patsientidel, kellel oli tehtud GIST-i reseksioon ja esines üks järgnevaist: kasvaja diameeter > 5 cm ja mitotoiline lugem > 5/50 HPF (high power fields, tugeva suurendusega väli) või kasvaja diameeter > 10 cm ja ükskõik milline mitotoiline lugem või ükskõik millise suurusega kasvaja koos mitotoilise lugemiga > 10/50 HPF või kasvaja, mis on levinud peritoneaalõnde. Uuringus osalemiseks andsid nõusoleku ja randomiseeriti 397 patsienti (199 patsienti 12-kuulises rühmas ja 198 patsienti 36-kuulises rühmas), mediaanvanus oli 61 aastat (vahemikus 22 kuni 84 aastat). Järelkontrolli mediaankestus oli 54 kuud (randomiseerimise kuupäevast kuni andmete kogumise lõppkuupäevani), kogu järelkontroll kestis 83 kuud esimese patsiendi randomiseerimise kuupäevast kuni andmete kogumise lõppkuupäevani.

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

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

Lisaks, kolmkümmend kuus (36) kuud Gliveci ravi pikendas oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise Gliveci raviga (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabel 8, Joonis 2).

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

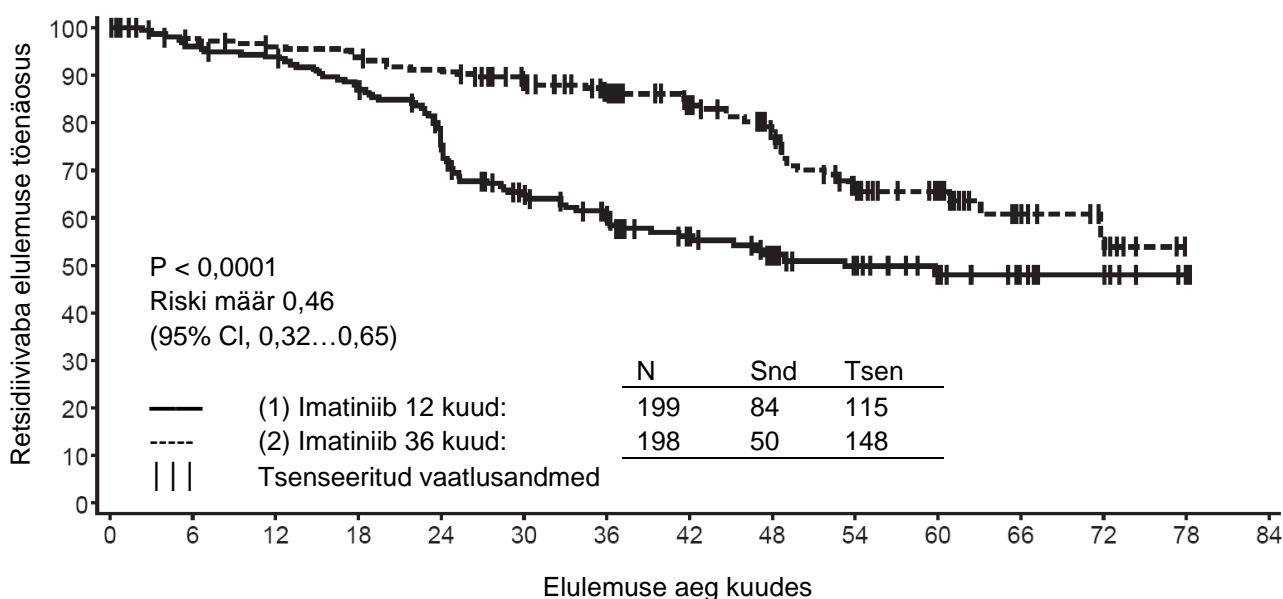
Surmade koguarv oli 25 12-kuulises ravirühmas ja 12 36-kuulises ravirühmas.

ITT analüüsis oli 36-kuuline ravi imatiniibiga tõhusam võrreldes 12-kuulise raviga, sealhulgas arvestati kogu uuringu populatsiooni. Kavandatud uuringus, kus alarühmad olid jagatud mutatsiooni tüübi järgi, oli 36-kuulise ravi puhul patsientidel, kellel esines mutatsioon 11 eksonis, RVE HR 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Teiste vähem levinud mutatsioonide kohta ei saa teha järeldusi, kuna kirjeldatud juhtumite arv on liiga väike.

Tabel 8 12-kuuline ja 36-kuuline Gliveci ravi (SSGXVIII/AIO Uuring)

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

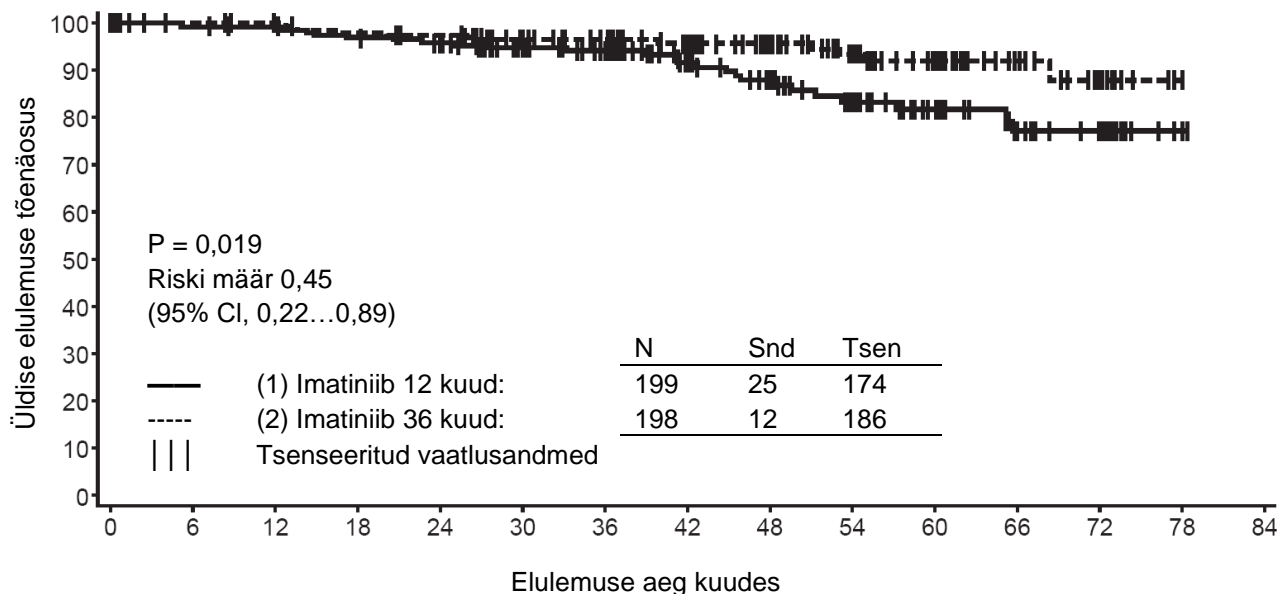
Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

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



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

c-Kit-positiivse GIST-i pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 7-s publikatsioonis kirjeldati 17 GIST-i (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul pediaatrilistest GIST-i patsientidest puudusid c-Kit või PDGFR-i mutatsiooni kinnitavad andmed, mille tagajärjel võisid kliinilised tulemusnäitajad olla erinevad.

Kliinilised PDFS-i uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg Glivecit ööpäevas. PDFS-ga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFS-ga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS-i patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) Glivecit ööpäevas. Viiel (5) patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil Gliveci ravivastuse saanutel.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gliveci farmakokineetika

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

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

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor. K_i väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 μ mol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon patsientidel on 2...4 μ mol/l, seega on võimalik samaaegselt manustatavate ravimite CYP2D6 ja/või CYP3A4/5 vahendusel toimuva metabolismi pärssimine. Imatiniib ei sekkunud 5-fluorouratsiili biotransformatsiooni, kuid pärssis paklitakseeli metabolismi CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M) konkureeriva inhibeerimise kaudu. Leitud K_i väärtus on siiski palju kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon plasmas, mistõttu ei eeldata koostoimeid imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga.

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmal

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

Farmakokineetika GIST-i patsientidel

GIST-i patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML-i patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST-i patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm muutujat (albumiin, leukotsüütide arv ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

Populatsioonifarmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

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

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

Organpuudulikkus

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes ilmnesid olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi plasmakontsentratsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mitme annusega toksilisuse uuringutes ilmnesid rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõdukad muutused veres, rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

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

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

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (NOAEL) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes umbes üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

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

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

Rottidel tehtud suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, mis sai ravimit 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeteta tase (NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast annusest 800 mg).

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

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

Imatiniibi annustega 15, 30 ja 60 mg/kg/ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/ööpäevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomiopaatia (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja preputsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnääre, neerupealise ja mao mitteglandulaarne osa.

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

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

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

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnaohtu setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Hüpromelloos

Magneesiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate:

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Makrogool

Talk

Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/alumiinium blister

Pakendis on 20, 60, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti

PVDC/alumiinium blister

Pakendis on 60, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVDC/alumiinium blister

Pakendis on 10, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/01/198/007
EU/1/01/198/008
EU/1/01/198/011
EU/1/01/198/012
EU/1/01/198/014
EU/1/01/198/015
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/01/198/009
EU/1/01/198/010
EU/1/01/198/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07. november 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Kõvakapslid

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rumeenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Õhukese polümeerikattega tabletid

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Sloveenia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloataotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 100 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

24 kõvakapslit
48 kõvakapslit
96 kõvakapslit
120 kõvakapslit
180 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/198/002	24 kapslit
EU/1/01/198/003	48 kapslit
EU/1/01/198/004	96 kapslit
EU/1/01/198/005	120 kapslit
EU/1/01/198/006	180 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Glivec 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 100 mg kapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

20 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/198/007	20 tabletti (PVC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/008	60 tabletti (PVC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/011	120 tabletti (PVC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/012	180 tabletti (PVC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/014	60 tabletti (PVDC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/015	120 tabletti (PVDC/alumiinium blister)
EU/1/01/198/016	180 tabletti (PVDC/alumiinium blister)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Glivec 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 100 mg tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/01/198/009	10 tabletti
EU/1/01/198/010	30 tabletti
EU/1/01/198/013	90 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Glivec 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glivec 400 mg tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Glivec 100 mg kõvakapslid imatiniib (*imatinibum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Glivec ja milleks seda kasutatakse

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

Glivecit kasutatakse täiskasvanutel ja lastel:

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

Glivecit kasutatakse täiskasvanutel:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Glivec nende rakkude kasvu.
- **Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Glivec nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) ravis.** GIST on mao ja soolte vähk. Ta tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.
- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoeh vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Glivec pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

Kui teil on küsimusi, kuidas Glivec toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Gliveci kasutamist

Gliveci määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Glivecit ei tohi võtta

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gliveci võtmist pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksa, neerude või südamega.
- kui te võtate ravimit levotüroksiin, kuna teie kilpnääre on eemaldatud.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Glivec võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Gliveci võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Gliveci võtmist.**

Gliveci kasutamise ajal võite te olla tavapärasest tundlikum päikesekiirgusele. Oluline on, et te kasutaksite nahka katvat riietust ja kõrge päikesekaitsefaktori (SPF) sisaldusega päikesekreemi. Neid ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka lastel.

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Gliveciga kaalus väga kiiresti juurde võtate. Glivec võib põhjustada vee peetumist organismis (rasket vedelikupeetust).

Sellel ajal, kui Glivecit võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Gliveci kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Glivecit kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemiaga raviks lastel. Puudub kogemus Gliveci kasutamisest alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral väga piiratud.

Mõnedel Glivecit võtvatel lastel ja noorukitel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapäraselt visiitidel.

Muud ravimid ja Glivec

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

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Glivec ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Gliveci kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Gliveci ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Gliveci võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end ravimi kasutamise ajal tunda uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega kuni nende nähtude möödumiseni.

3. Kuidas Glivecit kasutada

Arst on teile määranud Gliveci, kuna teil on tõsine haigus. Glivec võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

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

Kui palju Glivecit võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Gliveci kapslit võtta.

- **Kui teil ravitakse kroonilist müeloidset leukeemiat:**
Sõltuvalt haigusest on tavaline annus ravi alguses kas 400 mg või 600 mg:
 - **400 mg**, mis saadakse 4 kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas,
 - **600 mg**, mis saadakse 6 kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST-i:**
Annus ravi alguses on 400 mg, mis saadakse 4 kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.

KML-i ja GIST-i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (8 kapslit), peaksite võtma 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL-i:**
On algannus 600 mg, mis võetakse sisse 6 kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD-d:**
On algannus 400 mg, mis võetakse sisse 4 kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES/KEL-i:**
On algannuseks 100 mg, mis võetakse ühe kapslina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse 4 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse PDFS-i:**

On annus 800 mg ööpäevas (8 kapslit), mis võetakse sisse 4 kapslina hommikul ja 4 kapslina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

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

Millal ja kuidas Glivecit võtta

- **Võtke Glivec sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Glivecit.
- **Neelake kapslid tervelt koos suure klaasitäie veega.** Ärge avage ega purustage kapsleid välja arvatud juhul, kui neid on raske neelata (näiteks lastel).
- Kui te ei suuda kapsleid neelata, võite need avada ja valada pulbri klaasi gaseerimata vee või õunamahla hulka.
- Kui olete naine, kes on rase või kes võib jääda rasedaks ja te avate kapsleid, peate kapslite sisu käsitsema ettevaatlikult, et vältida ravimi kontakti naha või silmadega või ravimi sissehingamist. Pärast kapslite avamist tuleb käed viivitamatult puhtaks pesta.

Kui kaua Glivecit võtta

Jätkake Gliveci võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Glivecit rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Glivecit võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Õelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest:

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

- Kiire kaalutõus. Gliveci ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Glivec võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (mis tahes vigastuse puudumisel).

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

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

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Kui teil tekib ükskõik milline mainitustest, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Gliveci ravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kaalutõus.

Kui mõni neist häirib teid oluliselt, **informeerige sellest oma arsti**.

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

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

Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti**.

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

- Valulikud punased külmud nahal, nahavalu, naha punetus (nahaaluse rasvkoepõletik).
- Köha, vedel eritis ninast või turses nina, raskustunne või valu silmade kohal olevale piirkonnale või nina külgedele vajutades, ninakinnisus, aevastamine, kurguvalu koos või ilma peavaluta (ülemiste hingamisteede infektsiooni tunnused).
- Tugev tuikav või pulseeriv peavalu, tavaliselt ühel pool peas, millele võib kaasneda iiveldus, oksendamine ja tundlikkus valguse või heli suhtes (migreeni tunnused).
- Gripitaolised sümptomid (gripp).
- Valu või kõrvetustunne urineerimisel, kehatemperatuuri tõus, valu kubeme- või vaagnapiirkonnas, punakas, pruunikas või hägune uriin (kuseteede infektsiooni tunnused).
- Liigeste valu ja turse (artralgia tunnused),
- Püsiv kurbus ja huvipuudus, mis tõkestab teie tavalisi tegevusi (depressiooni tunnused).
- Ärevus ja mure koos südamepekslemise, higistamise, värisemise ja suukuivusega (ärevuse tunnused).
- Unisus/uimasus/liigne uni.
- Värisemine või värisevad liigutused (värin).
- Mäluhäired.
- Vastupandamatu tung liigutada jalgu (rahutute jalgade sündroom).
- Heliastingud (nagu helin, sumin) kõrvus, millel ei ole välist põhjust (tinnitus).
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon).
- Rõhksused.
- Huulepõletik.
- Neelamisraskused.
- Higistamise suurenemine.
- Naha värvuse muutus.
- Rabedad küüned.
- Punased mügarad või valged ebatasasused juuksejuurtel koos võimaliku valu, sügeluse või kõrvetustundega (karvanääpsupõletiku ehk folliculiidi tunnused).
- Nahalööve koos ketenduse ja koordumisega (eksfoliatiivne dermatiit).
- Rindade suurenemine (meestel ja naistel).
- Tuim valu ja/või raskustunne munandites või alakõhus, valu urineerimisel ning suguuhte või ejakulatsiooni ajal, veri uriinis (munandite turse tunnused).
- Võimetus saavutada või hoida erektsiooni (erektsioonihäire).
- Vererohke või ebaregulaarne menstruatsioon.
- Raskused seksuaalse erutuse saamisel ja hoidmisel.
- Nibude valu.
- Üldiselt halb enesetunne.
- Viirusinfektsioon, näiteks ohatis.
- Neerukahjustusest tingitud alaseljavalu.
- Urineerimissageduse suurenemine.
- Söögiisu tõus.
- Valu või kõrvetustunne ülakõhus ja/või rinnus (kõrvetised), iiveldus, oksendamine, kõrvetised, täiskõhutunne ja kõhupuhitus, musta värvi väljaheide (maohaava tunnused).
- Liigeste ja lihaste jäikus.
- Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes.

Harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Segasus.
- Spasmi- ja teadvusekaotuse hood (krambihood).
- Käuünte värvuse muutus.

Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti**.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest teid tõsiselt mõjutab, **rääkige sellest oma arstile**.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Glivecit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või rikkumise tunnustega.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Glivec sisaldab

- Toimeaine on imatiniibmesilaat. Üks Gliveci kapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat ja veevaba kolloidne ränidioksiid. Kapsli kesta koostisse kuuluvad želatiin, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171). Trükivärvi koostisse kuuluvad punane raudoksiid (E172) ja šellak.

Kuidas Glivec välja näeb ja pakendi sisu

Glivec 100 mg kapslid on oranžid kuni hallikasoranžid, tähisega “NVR SI”. Nad sisaldavad valkjaskollakat pulbrit.

Pakendis on 24, 48, 96, 120 või 180 kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rumeenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid imatiniib (*imatinibum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Glivec ja milleks seda kasutatakse

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

Glivecit kasutatakse täiskasvanutel ja lastel:

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

Glivecit kasutatakse täiskasvanutel:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Glivec nende rakkude kasvu.
- **Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Glivec nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) ravis.** GIST on mao ja soolte vähk. Ta tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.
- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoehaiguse vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Glivec pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

Kui teil on küsimusi, kuidas Glivec toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Gliveci kasutamist

Gliveci määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Glivecit ei tohi võtta

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Gliveci võtmist pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksa, neerude või südamega.
- kui te võtate ravimit levotüroksiin, kuna teie kilpnääre on eemaldatud.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Glivec võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Gliveci võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Gliveci võtmist.**

Gliveci kasutamise ajal võite te olla tavapärasest tundlikum päikesekiirgusele. Oluline on, et te kasutaksite nahka katvat riietust ja kõrge päikesekaitsefaktori (SPF) sisaldusega päikesekreemi. Neid ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka lastel.

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Gliveciga kaalus väga kiiresti juurde võtate. Glivec võib põhjustada vee peetumist organismis (rasket vedelikupeetust).

Sellel ajal, kui Glivecit võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Gliveci kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Glivecit kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemiaga raviks lastel. Puudub kogemus Gliveci kasutamisest alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDPS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral väga piiratud.

Mõnedel Glivecit võtvatel lastel ja noorukitel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapärastel visiitidel.

Muud ravimid ja Glivec

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

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Glivec ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Gliveci kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Gliveci ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Gliveci võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end ravimi kasutamise ajal tunda uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega kuni nende nähtude möödumiseni.

3. Kuidas Glivecit kasutada

Arst on teile määranud Gliveci, kuna teil on tõsine haigus. Glivec võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

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

Kui palju Glivecit võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Gliveci tabletti võtta.

- **Kui teil ravitakse kroonilist müeloidset leukeemiat:**
Sõltuvalt haigusest on tavaline annus ravi alguses kas **400 mg** või **600 mg**, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST-i:**
Annus ravi alguses on 400 mg, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas.

KML-i ja GIST-i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg, peaksite võtma 400 mg hommikul ja 400 mg õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL-i:**
On algannuseks 600 mg, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD-d:**
On algannuseks 400 mg, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL-i:**
On algannuseks 100 mg, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mida tuleb võtta **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse PDFS-i:**
On annuseks 800 mg ööpäevas, mille saamiseks tuleb võtta 400 mg hommikul ja 400 mg õhtul.

400 mg annuse saamiseks tuleb võtta üks 400 mg-ne tablett või neli 100 mg-st tabletti.
600 mg annuse saamiseks saab võtta kas üks 400 mg-ne tablett ja kaks 100 mg-st tabletti või üks 400 mg-ne tablett ja pool ühest 400 mg-st tabletist.

Tablette saab poolitada piki poolitusjoont.

Kasutamine lastel ja noorukitel

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

Millal ja kuidas Glivecit võtta

- **Võtke Glivec sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Glivecit.
- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.**

Kui te ei saa tabletti neelata, võite need lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas:

- Võtke umbes 50 ml vedelikku iga 100 mg-se tableti jaoks või 200 ml iga 400 mg-se tableti jaoks.
- Segage lusikaga kuni tabletid lagunevad täielikult.
- Kõik klaasis olev tuleb manustada koheselt peale tableti lagunemist. Klaasi sisepinnale võivad jääda tabletiosakeste jäljed.

Kui kaua Glivecit võtta

Jätkake Gliveci võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Glivecit rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Glivecit võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Õelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest:

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

- Kiire kaalutõus. Gliveci ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Glivec võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (mis tahes vigastuse puudumisel).

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

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamise, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).
- Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).
- Valu silmades või nägemise halvenemine, verejooks silmades.
- Valu luudes ja liigestes (osteonekroosi tunnus).
- Villid nahal või limaskestadel (pemfiguse tunnus).
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tundemärgid).
- Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamise, koos ootamatu veritsusega tupest, pearinglus- või minestamistunne madala vererõhu tõttu (munasarjade või emaka probleemide tunnused).
- Iiveldus, hingeldus, ebaregulaarne südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusihaape ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).
- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

Kui teil tekib ükskõik milline mainitust, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Gliveci ravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kaalutõus.

Kui mõni neist häirib teid oluliselt, **informeerige sellest oma arsti.**

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

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

Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti.**

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

- Valulikud punased külmud nahal, nahavalu, naha punetus (nahaaluse rasvkoe põletik).
- Köha, vedel eritis ninast või turses nina, raskustunne või valu silmade kohal olevale piirkonnale või nina külgedele vajutades, ninakinnisus, aevastamine, kurguvalu koos või ilma peavaluta (ülemiste hingamisteede infektsiooni tunnused).
- Tugev tuikav või pulseeriv peavalu, tavaliselt ühel pool peas, millele võib kaasneda iiveldus, oksendamine ja tundlikkus valguse või heli suhtes (migreeni tunnused).
- Gripitaolised sümptomid (gripp).
- Valu või kõrvetustunne urineerimisel, kehatemperatuuri tõus, valu kubeme- või vaagnapiirkonnas, punakas, pruunikas või hägune uriin (kuseteede infektsiooni tunnused).
- Liigeste valu ja turse (artralgia tunnused),
- Püsiv kurbus ja huvipuudus, mis tõkestab teie tavalisi tegevusi (depressiooni tunnused).
- Ärevus ja mure koos südamepekslemise, higistamise, värisemise ja suukuivusega (ärevuse tunnused).
- Unisus/uimasus/liigne uni.
- Värisemine või värisevad liigutused (värin).
- Mäluhäired.
- Vastupandamatu tung liigutada jalgu (rahutute jalgade sündroom).
- Heliastingud (nagu helin, sumin) kõrvus, millel ei ole välist põhjust (tinnitus).
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon).
- Röhitsused.
- Huulepõletik.
- Neelamisraskused.
- Higistamise suurenemine.
- Naha värvuse muutus.
- Rabedad küüned.
- Punased mügarad või valged ebatasasused juuksejuurtel koos võimaliku valu, sügeluse või kõrvetustundega (karvanääpsupõletiku ehk folliculiidi tunnused).
- Nahalööve koos ketenduse ja koordumisega (eksfoliatiivne dermatiit).
- Rindade suurenemine (meestel ja naistel).
- Tuim valu ja/või raskustunne munandites või alakõhus, valu urineerimisel ning suguuhte või ejakulatsiooni ajal, veri uriinis (munandite turse tunnused).
- Võimetus saavutada või hoida erektsiooni (erektsioonihäire).
- Vererohke või ebaregulaarne menstruatsioon.
- Raskused seksuaalse erutuse saamisel ja hoidmisel.
- Nibude valu.
- Üldiselt halb enesetunne.
- Viirusinfektsioon, näiteks ohatis.
- Neerukahjustusest tingitud alaseljavalu.
- Urineerimissageduse suurenemine.
- Söögiisu tõus.
- Valu või kõrvetustunne ülakõhus ja/või rinnus (kõrvetised), iiveldus, oksendamine, kõrvetised, täiskõhutunne ja kõhupuhitus, musta värvi väljaheide (maohaava tunnused).
- Liigeste ja lihaste jäikus.
- Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes.

Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti**.

Harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Segasus.
- Spasmi- ja teadvusekaotuse hood (krambihood).
- Küünte värvuse muutus.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest teid tõsiselt mõjutab, **rääkige sellest oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Glivecit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Säilitamise temperatuur
 - Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
 - Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tablett: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või rikkumise tunnustega.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Glivec sisaldab

- Toimeaine on imatiniibmesilaat.
 - Üks 100 mg Gliveci tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
 - Üks 400 mg Gliveci tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, hüpromelloos, magneesiumstearaat ja veevaba kolloidne ränidioksiid.
- Tableti katte koostises on punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), makrogool, talk ja hüpromelloos.

Kuidas Glivec välja näeb ja pakendi sisu

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased kuni pruunikasoranžid, ümara kujuga, tähisega “NVR” ühel pool ja “SA” ning poolitusjoonega teisel pool.

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased kuni pruunikasoranžid, pikliku kujuga, tähisega “400” ühel pool ning poolitusjoonega teisel pool tähisega “SL” mõlemal pool poolitusjoont.

Glivec 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: pakendis on 20, 60, 120 või 180 tabletti.

Glivec 400 mg õhukese polümeerikattega tablett: pakendis on 10, 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Sloveenia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava, 9220
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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