

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glivec 100 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Valkoinen tai keltainen jauhe oranssissa tai harmahtavanoranssissa himmeässä kapselissa, merkintä ”NVR SP”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Glivec on tarkoitettu

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

Glivecin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Glivec on tarkoitettu

- pahanlaatuista Kit (CD 117)-positiivista ruuansulatuskanavan stroomakasvainta (GIST) sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon silloin, kun kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut.
- Kit (CD 117)-positiivisen GIST:in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon aikuisille potilaille, joiden taudin uusiutumisriski on huomattava. Liitännäishoitoa ei tulisi antaa potilaille, joiden uusiutumisriski on matala tai erittäin matala.
- aikuisten dermatofibrosarcoma protuberans- (DFSP-) potilaiden hoitoon, kun kasvainta ei voida leikata ja aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut ja/tai metastasoitunut DFSP, jota ei voi leikata.

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

Määrätty annos tulee antaa suun kautta aterian yhteydessä ja ison vesilasillisen kera ruuansulatuskanavan ärsytyksen riskin minimoimiseksi. Annokset 400 mg ja 600 mg pitää antaa kerran vuorokaudessa. Sen sijaan 800 mg annos pitää antaa kahdesti vuorokaudessa 400 mg annoksena aamulla ja illalla. Jos potilas (lapsi) ei pysty nielemään kapselia kokonaisuutena, voidaan sen sisältö sekoittaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua. Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Siksi hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka avaavat kapselin, tulee neuvoa käsittelemään kapselin sisältöä varoen ja välttämään aineen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin (ks. kohta 4.6). Kädet tulee pestä välittömästi avoimien kapselien käsittelemisen jälkeen.

### Annostus aikuisille kroonisessa myeloisessa leukemiassa (KML)

Kroonisessa vaiheessa oleville aikuisille KML-potilaille suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk. KML on kroonisessa vaiheessa, kun kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät: veressä ja luuytimessä blasteja < 15 %, perifeerisessä veressä basofiilejä < 20 %, verihiutaleita > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Akseleraatiovaiheessa oleville aikuispotilaille suositeltu Glivec-annos on 600 mg/vrk. KML on akseleraatiovaiheessa, mikäli jokin seuraavista edellytyksistä täyttyy: veressä tai luuytimessä on blasteja ≥ 15 % mutta < 30 %, veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja ja promyelosyyttejä yhteensä (olettaen että blasteja < 30 %), perifeerisessä veressä on basofiilejä ≥ 20 %, verihiutaleita on (ei hoidosta johtuen) < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu Glivec-annos on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

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

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

### Annostus lapsille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Kroonisen vaiheen KML:a ja pitkälle edennyttä KML:a sairastaville lapsille suositellaan annosta  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu Glivec-annos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

Glivec-monoterapia annoksella 600 mg/vrk on tehokas ja turvallinen hoito aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ALL, ja hoitoa voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee.

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

Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on  $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$  (600 mg kokonaisannos ei saa ylittyä).

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

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Glivec-annos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

### Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)

Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk.

Annoksen suurentamisen 400 mg:sta 600 mg:aan tai 800 mg:aan vaikutuksesta potilaille, joiden tauti etenee pienemmällä annoksella, on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Hoidon kesto: Kliinisessä GIST-tutkimuksessa Glivec-hoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni. Tulosten analysoinnin aikaan hoidon keston mediaani oli 7 kuukautta (7 päivää - 13 kuukautta). Hoidon keskeyttämisen vaikutusta vasteen saavuttamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Aikuispotilaille, GIST:in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon, suositeltu Glivec-annos on 400 mg päivässä. Optimaalinen hoitoaika ei ole vielä vakiintunut. Tämän indikaation tueksi tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa hoitoaika oli 36 kuukautta (ks. kohta 5.1).

### Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Glivec-annos on 800 mg/vrk.

### Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

#### *Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

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

Mikäli bilirubiini nousee  $> 3$  x viitearvon normaalin ylärajan tai mikäli transaminaasit nousevat  $> 5$  x yli viitearvon normaalin ylärajan, Glivec-hoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut  $< 1,5$  x viitearvon ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet  $< 2,5$  x viitearvon ylärajan. Glivec-hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan per m<sup>2</sup>/vrk.

#### *Hematologiset haittavaikutukset*

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).</li> </ol>
Kroonisen myeloisen leukemian krooninen vaihe, MDS/MPD ja GIST (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Glivec-hoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella.</li> </ol>
Lasten kroonisen myeloisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Glivec-hoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m<sup>2</sup> annoksella.</li> </ol>
Kroonisen myeloisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li> <li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, Glivec-annos pienennetään 400 mg:an.</li> <li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:an.</li> <li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.</li> </ol>

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

### Erityisryhmät

#### Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans, GIST ja hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin vähän kokemusta.

Imatinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden, myelodysplastista oireyhtymää/myeloproliferatiivista tautia, dermatofibrosarcoma protuberansia, GIST:iä ja HES/CEL:iä sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa. Saatavissa olevan julkaistun tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Maksan vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

ASAT = asparaattiaminotransferaasi

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät henkilöt

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä annettaessa Gliveciä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, kun Glivec-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti proteaasin estäjiä, atsoliryhmään kuuluvia sienilääkkeitä, tiettyjä makrolidiantibiootteja (ks. kohta 4.5), CYP3A4-substraatteja, joilla on pieni terapeuttinen leveys (esim. siklosporiini, pimotsidi, takrolimuusi, sirolimuusi, ergotamiini, diergotamiini, fentanyl, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli, kinidiini), tai varfariinia ja muita kumariinijohdoksia (ks. kohta 4.5).

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

#### Hypotyreoosi

Potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu ja jotka saavat levotyroksiinikorvaushoitoa, on ilmoitettu kliinistä hypotyreoosia Glivec-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Näiden potilaiden kohdalla tyreotropiini-arvoja (TSH-arvoja) on seurattava huolellisesti.

#### Maksatoksisuus

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



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

### Nesteretentio

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

### Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

### Ruuansulatuskanavan verenvuoto

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, raportoitiin sekä ruuansulatuskanavan verenvuotoa että verenvuotoja kasvaimien alueella (ks. kohta 4.8). Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (kuten kasvaimen koko, sijainti tai häiriö hyytymistekijöissä), jotka lisäisivät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja taipumus verenvuotoon kuuluu osana GIST-tautiin, on verenvuodot pyrittävä tavanomaisia tutkimus- ja hoitomenetelmiä käyttäen havaitsemaan ja hoitamaan kaikilla potilailla.

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

## Tuumorilyysisyndrooma

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

## Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen Glivec -hoidon aloittamista.

Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat Glivec -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

## Fototoksisuus

Suoraa auringonvaloa on vältettävä tai altistumisen on oltava mahdollisimman vähäistä, sillä imatinibihoitoon liittyy fototoksisuusriski. Potilaita on ohjattava käyttämään suojautumiskeinoja kuten suojaavaa vaatekappausta ja aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF).

## Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauksertomuksia Glivec-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Glivec-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyviä laboratorio- tai kliinisiä löydöksiä, hoito on keskeytettävä ja tromboottisesta mikroangiopatiasta on tehtävä perusteellinen arvio, johon sisältyy ADAMTS13-aktiivisuuden ja ADAMTS13-vasta-aineiden määrittäminen. Jos ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on samanaikaisesti alentunut, Glivec-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

## Laboratoriokokeet

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

Glivec-hoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

Sytokromi P450 isoentsyymi CYP3A4:n toimintaa estävät lääkkeet (esim. proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, nelfinaviiri, bosepreviiri; atsoliryhmään kuuluvat sienilääkkeet, mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli; tietyt makrolidiryhmän antibiootit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini) saattavat heikentää imatinibin metaboliaa ja suurentaa imatinibipitoisuuksia. Imatinibialtistus voimistui merkitsevästi (imatinibin  $C_{max}$ -keskiarvo suureni 26 % ja AUC-keskiarvo 40 %) terveillä koehenkilöillä, kun sitä annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kerta-annoksen kanssa. Varovaisuus on tarpeen annettaessa Gliveciä samanaikaisesti CYP3A4-estäjäryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa.

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

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

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

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

Koska imatinibin käyttöön liittyy tunnetusti lisääntynyt riski verenvuodoille (esim. hemorragia), antikoagulanttihoitoa tarvitseville potilaille pitää käyttää pienimolekyyliipainoista tai tavanomaista hepariinia kumariinijohdannaisien (esim. varfariinin) sijaan.

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

*In vitro*, Glivec estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5  $\mu\text{mol/l}$ . Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg Glivec- ja 1000 mg parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia Glivec- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

Siksi tulee noudattaa varovaisuutta, kun suuria annoksia Gliveciä ja parasetamolia annetaan samanaikaisesti.

Jos potilaan kilpirauhanen on poistettu ja häntä hoidetaan levotyrokseenilla, samanaikainen Glivec-hoito saattaa pienentää plasman levotyrokseenipitoisuuksia (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on siis syytä noudattaa. Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta.

Glivecin käytöstä samanaikaisesti kemoterapian kanssa potilailla, joilla on Ph+ ALL, on kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), mutta imatinibin ja kemoterapiahoitojen välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta täysin. Imatinibiin liittyvät haittatapahtumat (maksatoksisuus, myelosuppressio tai muut) saattavat lisääntyä, ja on ilmoitettu, että valmisteen samanaikaiseen käyttöön L-asparaginaasin kanssa saattaa liittyä maksatoksisuuden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Tästä syystä Glivecin käyttö yhdistelmähoidossa vaatii erityistä varovaisuutta.

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 päivän ajan Glivec-hoidon lopettamisen jälkeen.

##### Raskaus

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

##### Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoja. Kahdessa imettävillä naisilla tehdyssä tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voivat jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmassuhde, jota tutkittiin yhdellä potilalla, oli imatinibille määritettyinä 0,5 ja sen metaboliitille määritettyinä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibi-altistuksen vaikutukset imeväiselle ovat kuitenkin tuntemattomia, naisten ei tule imettää hoidon aikana, eikä vähintään 15 päivään Glivec-hoidon lopettamisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Kliinisissä KML-tutkimuksissa lääkkeen käytön lopettaminen lääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten vuoksi havaittiin 2,4 %:lla juuri diagnosoiduista potilaista, 4 %:lla taudin myöhäisen kroonisen vaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua, 4 %:lla akseleraatiovaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua ja 5 %:lla blastikriisipotilaista interferonihoidon epäonnistuttua. GIST-tutkimuksessa lääkkeen käyttö lopetettiin lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten vuoksi 4 %:lla potilaista.

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

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

Sekalaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoödeema ja nopea painonnousu, johon voi liittyä pinnallista turvotusta, voidaan kuvata kollektiivisesti ”nestekertymiksi”. Nämä voidaan yleensä hoitaa keskeyttämällä Glivec-hoito väliaikaisesti ja diureeteilla ja muilla asianmukaisilla tukitoimilla. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita blastikriisipotilaita, joilla oli todettu pleuraeffuusio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta, on kuollut. Kliinisissä tutkimuksissa ei lapsipotilailla havaittu erityisiä turvallisuuden liittyviä löydöksiä.

## Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

**Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume <sup>1</sup> , sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis
<i>Harvinainen:</i>	Sieni-infektio
<i>Tuntematon:</i>	Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
<i>Harvinainen:</i>	Tuumorilyysisyndrooma
<i>Tuntematon:</i>	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Tuntematon:</i>	Anafylaktinen sokki*
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
<i>Yleinen:</i>	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen:</i>	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
<i>Harvinainen:</i>	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen:</i>	Ruokahaluttomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
<i>Harvinainen:</i>	Hyperkalemia, hypomagnesemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen:</i>	Unettomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
<i>Harvinainen:</i>	Sekavuustila
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Päänsärky <sup>2</sup>
<i>Yleinen:</i>	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
<i>Melko harvinainen:</i>	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
<i>Harvinainen:</i>	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
<i>Tuntematon:</i>	Aivoturvotus*
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen:</i>	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
<i>Melko harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
<i>Harvinainen:</i>	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
<i>Tuntematon:</i>	Lasiaisen verenvuoto*

<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup> , keuhkoödeema
<i>Harvinainen:</i>	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
<i>Tuntematon:</i>	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
<b>Verisuonisto<sup>4</sup></b>	
<i>Yleinen:</i>	Punastuminen, verenvuoto
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hematoomat, subduraalihakematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
<i>Tuntematon:</i>	Tromboosi/embolia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Yleinen:</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Pleuraeffuusio <sup>5</sup> , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
<i>Tuntematon:</i>	Akuutti hengitysvajaus <sup>11</sup> *, interstitiellinen keuhkosairaus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu <sup>6</sup>
<i>Yleinen:</i>	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesophageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
<i>Melko harvinainen:</i>	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>7</sup> , röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksenukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
<i>Tuntematon:</i>	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Yleinen:</i>	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Melko harvinainen:</i>	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
<i>Harvinainen:</i>	Maksan vajaatoiminta <sup>8</sup> , maksanekroosi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot
<i>Melko harvinainen:</i>	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset, pannikuliitti <sup>12</sup>
<i>Harvinainen:</i>	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP), pemfigus*
<i>Tuntematon:</i>	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu <sup>9</sup> , nivelkipu, luukipu <sup>10</sup> )
<i>Yleinen:</i>	Nivelten turvotus
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelten ja lihasten jäykkyys, osteonekroosi*
<i>Harvinainen:</i>	Lihashyökkös, niveltulehdus, rhabdomyolyyysi/myopatia
<i>Tuntematon:</i>	Kasvun hidastuminen lapsilla*

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
<i>Tuntematon:</i>	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
<i>Harvinainen:</i>	Hemorraaginen keltarauhanen/ munasarjakysta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
<i>Yleinen:</i>	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Painon nousu
<i>Yleinen:</i>	Painon lasku
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot
<i>Harvinainen:</i>	Kohonneet veren amylaasiarvot

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

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



## Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet

### Hematologia

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

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, 3. asteen anemiaa raportoitiin 5,4 %:lla ja 4. asteen anemiaa 0,7 %:lla potilaista. Tähän ovat, ainakin joillain potilaista, voineet vaikuttaa ruuansulatuskanavan tai kasvaimensisäiset verenvuodot. Kolmannen asteen neutropeniaa havaittiin 7,5 %:lla; 4. asteen neutropeniaa 2,7 %:lla ja 3. asteen trombosytopeniaa 0,7 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu 4. asteen trombosytopeniaa. Valkosolujen ja neutrofiilien määrät laskivat pääasiassa hoidon ensimmäisten kuuden viikon aikana, minkä jälkeen arvot pysyivät suhteellisen vakiona.

### Biokemia

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

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

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kokemusta suositellun terapeuttisen annostuksen ylittämisestä on vain rajoitetusti. Yksittäisiä Glivec-yliannostustapauksia on raportoitu spontaanisti ja kirjallisuudessa. Yliannostustapauksissa potilasta tulee seurata ja asianmukainen oireellinen hoito antaa. Useimmiten raportoitu tulos näissä tapauksissa oli ”kohentunut” tai ”toipunut”. Tapauksia jotka on raportoitu muissa annosväleissä:

### Aikuiset

1200-1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1-10 päivän välillä): Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäyksiä, trombosytopenia, pansytopenia, vatsakipua, päänsärkyä, vähentynyt ruokahalu.

1800-3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiiniini fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunut neutrofiililuku, kohonneita transaminaasilukuja.

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

### Pediatriset potilaat

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA01

### Vaikutusmekanismi

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Imatinibi on myös verihitulekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja kantasolutekijän (SCF) reseptorityrosiinikinaasin, c-Kit, estäjä ja se estää PDGF- ja SCF-välitteisiä solutapahtumia. *In vitro*, ruuansulatuskanavan stroomakasvainsoluissa, joissa aktivaattorina toimii *kit*-mutaatio, imatinibi estää soluproliferaatiota ja aiheuttaa apoptoosia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrosiinikinaasien konstitutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n, MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

#### Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Näyttö Glivecin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:aa lukuun ottamatta kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauteen kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämistä, ei ole.

Kolme suurta kansainvälistä avointa kontrolloimatonta II vaiheen tutkimusta tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) pitkälle edennyttä vaihetta, blasti- tai akseleraatiovaihetta tai muita Ph+-leukemiatyyppejä tai kroonisen myelooisen leukemian kroonista vaihetta, johon aiempi alfainterferonihoito ei ollut tehonnut. Potilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomin suhteen positiivinen krooninen myeloinen leukemia, on tehty yksi suuri, avoin, kansainvälinen, satunnaistettu III vaiheen monikeskustutkimus. Lisäksi pieni määrä lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 38–40 % potilaista oli  $\geq 60$ -vuotiaita ja 10–12 %  $\geq 70$ -vuotiaita.

#### Krooninen vaihe, vasta diagnosoidut potilaat

III vaiheen tutkimuksessa aikuispotilailla verrattiin pelkkää Glivec-hoitoa yhdistelmähoitoon, jossa potilaat saivat alfa-interferonia ja sytarabiinia. Potilailla oli mahdollisuus vaihtaa toiseen hoitoryhmään, jos heillä ei saavutettu lainkaan hoitovastetta (täydellisen hematologisen vasteen puuttuminen kuuden kuukauden kohdalla, valkosolujen määrän kasvu, huomattavan sytogeneettisen vasteen puuttuminen 24 kuukauden kohdalla), jos hoitovaste hävisi (täydellisen hematologisen tai huomattavan sytogeneettisen vasteen häviäminen) tai jos he sietivät hoidon huonosti. Glivec-ryhmässä potilaita hoidettiin 400 mg:n vuorokausiannoksella. Alfa-interferoniryhmässä potilaat saivat alfa-interferonia subkutaanisesti tavoiteannoksen 5 MIU/m<sup>2</sup>/vrk, sekä subkutaanisesti sytarabiinia 20 mg/m<sup>2</sup>/vrk 10 päivän ajan kuukaudessa.

Kaikkiaan 1 106 potilasta satunnaistettiin, 553 potilasta, molempiin hoitoryhmiin. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden iän mediaani oli 51 vuotta (vaihteluväli 18–70 vuotta) ja 21,9 % potilaista oli  $\geq 60$  vuotiaita. Potilaista 59 % oli miehiä ja 41 % naisia; 89,9 % valkoihoisia ja 4,7 % tummaihoisia. Seitsemän vuotta viimeisen potilaan rekrytoinnin jälkeen ensisijaishoidon mediaanikesto Glivec-ryhmässä oli 82 kk ja alfainterferoniryhmässä 8 kk. Toissijaisen Glivec-hoidon mediaanikesto oli 64 kk. Gliveciä ensisijaishoitona saaneiden potilaiden saama keskimääräinen vuorokausiannos oli  $406 \pm 76$  mg. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuspäätemuuttuja oli havaittu aika ilman merkkejä taudin etenemisestä. Taudin etenemisellä tarkoitettiin mitä tahansa seuraavista tapahtumista: taudin eteneminen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiin; kuolema; täydellisen hematologisen vasteen tai huomattavan sytogeneettisen vasteen häviäminen; tai valkosolujen lukumäärän kasvu asianmukaisesta hoidosta huolimatta potilailla, joilla ei ole saavutettu täydellistä hematologista vastetta. Pääasiallisia toissijaisia päätemuuttujia olivat huomattava sytogeneettinen vaste, hematologinen vaste, molekulaarinen vaste (arvioitu minimaalinen jäljellä oleva tauti), taudin etenemiseen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiin kulunut aika, sekä elonjääminen. Vastetta koskevat tiedot on esitetty Taulukossa 2.

**Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien vasta diagnosoitua kroonista myelooista leukemiaa (84 kuukauden tiedot)**

	<b>Glivec</b> n=553	<b>Alfainterferoni + sytarabiini</b> n=553
<b>(Parhaat vasteet)</b>		
<b>Hematologinen vaste</b>		
Täydellisten hematologisten vasteiden määrä n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[94,7 %; 97,9 %]	[52,4 %; 60,8 %]
<b>Sytogeneettinen vaste</b>		
Huomattava vaste n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[85,7 %; 91,1 %]	[19,9 %; 27,1 %]
Täydellinen sytogeneettinen vaste n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Osittainen sytogeneettinen vaste n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekulaarinen vaste**</b>		
Huomattava vaste 12 kuukauden kohdalla (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Huomattava vaste 24 kuukauden kohdalla (%)	73/107=70,2 %	3/12=25 %
Huomattava vaste 84 kuukauden kohdalla (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %
* p<0,001, Fisherin eksakti testi		
** molekulaarinen vaste prosentteina perustuvat saatavilla oleviin näytteisiin		
<b>Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):</b>		
Valkosolunäärä < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, verihiutaleiden määrä < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta.		
<b>Sytogeneettisen vasteen kriteerit:</b> täydellinen (0 % Ph <sup>+</sup> -metafaaseja), osittainen (1–35 %), vähäinen (36–65 %) tai minimaalinen (66–95 %). Huomattava vaste (0–35 %) kattaa sekä täydellisen että osittaisen vasteen.		
<b>Huomattavan molekulaarisen vasteen kriteerit:</b> perifeerisessä veressä ≥ 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl transkriptien määrässä (mitattuna reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteiskopioijaentsyymi-PCR-menetelmällä) standardoituun lähtötilanteeseen verrattuna.		

Ensisijaishoidon aikaansaamat täydelliset hematologiset vasteet, huomattavat sytogeneettiset vasteet ja täydelliset sytogeneettiset vasteet arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä, jossa hoitoon vastaamattomat potilaat jätettiin pois laskuista viimeisenä tutkimuspäivänä. Tällä menetelmällä saadut arviot ensisijaishoitona käytetyn Glivecin aikaansaamista kumulatiivisista vasteista paranivat 12 ja 84 hoitokuukauden välisenä aikana seuraavasti: täydelliset hematologiset vasteet 96,4 %:sta 98,4 %:iin ja täydelliset sytogeneettiset vasteet 69,5 %:sta 87,2 %:iin.

Seitsemän vuoden seurannassa taudin etenemiseen liittyviä tapahtumia esiintyi 93:lla (16,8 %) Glivec-ryhmän potilaista: akseleraatiovaiheeseen/blastikriisivaiheeseen siirtyi 37 potilasta (6,7 %), huomattava sytogeneettinen vaste menetettiin 31 potilaalla (5,6 %), täydellinen hematologinen vaste menetettiin tai valkosolunäärä nousi 15 potilaalla (2,7 %), ja 10 potilasta (1,8 %) menehtyi jonkin muun syyn kuin KML:n takia. Sitä vastoin interferonia ja sytarabiinia saaneiden potilaiden ryhmässä esiintyi 165 tapahtumaa (29,8 %), ja näistä tapahtumista 130 ilmaantui, kun alfainterferonia ja sytarabiinia käytettiin ensisijaishoitona.

Alfainterferoniryhmään verrattuna Glivec-ryhmässä oli 84 kuukauden jälkeen merkitsevästi enemmän potilaita, joiden tauti ei ollut edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen (92,5 % vs. 85,1 %; p<0,001). Taudin vuotuiset etenemisprosentit akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen pienenevät hoidon jatkuessa, ja neljäntenä ja viidentenä hoitovuotena vuotuinen etenemisprosentti oli alle 1 %. Arvioiden mukaan 84 kuukauden elossaolo ilman taudin etenemistä oli Glivec-ryhmässä 81,2 % ja verrokkiryhmässä 60,6 % (p<0,001). Taudin vuotuiset etenemisprosentit pienenevät Glivec-ryhmässä ajan mittaan taudin etenemistyyppistä riippumatta.

Glivec-hoitoa saaneista potilaista menehtyi yhteensä 71 (12,8 %) ja alfainterferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista 85 (15,4 %). Arvioitu kokonaiselossaolo 84 kuukauden kohdalla oli Glivec-hoitoon satunnaistetussa ryhmässä 86,4 % (83, 90) ja alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetussa ryhmässä 83,3 % (80, 87) ( $p=0,073$ , log rank -testi). Tähän lopputapahtumaan (tapahtumaan kulunut aika) vaikuttaa voimakkaasti se, että niin monet alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetut potilaat siirtyivät Glivec-hoitoon. Glivec-hoidon vaikutusta elossaoloon vasta diagnosoidussa kroonisen vaiheen KML:ssa on tutkittu tarkemmin yllä raportoitujen Glivec-tietojen retrospektiivisessä analyysissä, kun mukaan otettiin myös primaariset tiedot toisesta vaiheen III tutkimuksesta, jossa interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää ( $n=325$ ) annettiin täysin samalla tavalla. Tässä retrospektiivisessä analyysissä Glivec todettiin interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää paremmaksi ( $p<0,001$ ); 42 kuukauden kuluttua 47 (8,5 %) Gliveciä saaneista potilaista ja 63 (19,4 %) interferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista oli menehtynyt.

Sytogeneettisen ja molekulaarisen vasteen voimakkuudella oli selkeä vaikutus Gliveciä saaneiden potilaiden pitkäaikaistuloksiin. Arvioiden mukaan täydellisen sytogeneettisen vasteen (osittaisen sytogeneettisen vasteen) 12 kuukauden kohdalla saavuttaneista potilaista 96 %:lla (93 %:lla) tauti ei ollut edennyt 84 kuukauden kohdalla akseleraatiovaiheeseen/blastikriisivaiheeseen. Potilaista, jotka eivät olleet saavuttaneet huomattavaa sytogeneettistä vastetta 12 kuukauden kohdalla, vain 81 %:n tauti ei ollut muuttunut 84 kuukauden kohdalla pitkälle edenneeksi KML:ksi ( $p<0,001$  yhteensä,  $p=0,25$  täydellinen vs. osittainen sytogeneettinen vaste). Jos potilaalla todettiin 12 kuukauden kohdalla vähintään 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl-transkriptien määrässä, todennäköisyys, että hänen tautinsa ei ollut edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen 84 kuukauden kohdalla, oli 99 %. Myös 18 kuukauden kohdalla tehty analyysi antoi samansuuntaista näyttöä.

Tässä tutkimuksessa oli sallittu annoksen suurentaminen 400 mg:sta vuorokaudessa 600 mg:aan ja sen jälkeen 600 mg:sta 800 mg:aan vuorokaudessa. 42 kuukauden seurannan jälkeen 11 potilaalla varmistettiin (4 viikon sisällä) sytogeneettisen vasteen häviäminen. Näistä 11 potilaasta 4:llä annosta suurennettiin 800 mg:aan vuorokaudessa, joista kaksi sai sytogeneettisen vasteen takaisin (1 osittainen ja 1 täydellinen, jolla myös havaittiin molekulaarinen vaste). Niillä 7 potilaalla, joilla annosta ei suurennettu, ainoastaan yksi sai takaisin täydellisen sytogeneettisen vasteen. Eräiden haittavaikutusten osuus oli suurempi niillä 40 potilaalla, joilla annosta suurennettiin 800 mg:aan, verrattuna potilasjoukkoon ennen annoksen suurentamista ( $n=551$ ). Yleisempiä haittavaikutuksia olivat ruuansulatuskanavan verenvuodot, sidekalvotulehdukset ja transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoaminen. Muita haittavaikutuksia raportoitiin joko vähemmän tai yhtä yleisesti.

#### *Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoido*

532 aikuispotilasta hoidettiin 400 mg aloitusannoksena. Potilaat jakautuivat kolmeen pääryhmään: hematologinen epäonnistuminen (29 %), sytogeneettinen epäonnistuminen (35 %) tai interferonintoleranssi (36 %). Potilaat olivat saaneet aiemmin interferonihoidoa, jonka mediaanikesto oli 14 kuukautta annoksilla  $\geq 25 \times 10^6$  IU/viikko; kaikkien sairaus oli myöhäisessä kroonisessa vaiheessa, ja taudin toteamisesta kulunut mediaaniaika oli 32 kuukautta. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli huomattavan sytogeneettisen vasteen osuus (täydellinen + osittainen vaste, 0–35 % Ph+-metafaaseja luuytimessä).

Tässä tutkimuksessa 65 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 53 %:lla (varmistettu 43 %:lla) potilaista (Taulukko 3). Täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 95 %:lla potilaista.

### Akseleraatiovaihe

Tutkimukseen otettiin 235 akseleraatiovaiheen aikuispotilasta. Ensimmäisten 77 potilaan aloitusannos oli 400 mg; sittemmin tutkimussuunnitelmaa muutettiin suuremman annoksen sallivaksi, ja loppujen 158:n potilaan aloitusannos oli 600 mg.

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimeistä ja verestä siten, ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Varmistettu hematologinen vaste saavutettiin 71,5 %:lla potilaista (Taulukko 3). Tärkeää on se, että 27,7 % potilaista saavutti myös huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 20,4 %:lla (varmistettu 16 %:lla) potilaista. 600 mg:n annosta saaneiden potilaiden osalta arvioidut tämän hetkiset mediaani elossaoloajat olivat seuraavat: elossa ilman taudin etenemistä 22,9 % ja kaikkiaan 42,5 %.

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

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen käyttäen samoja kriteerejä kuin akseleraatiovaihetta koskevissa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %,  $p=0,0220$ ). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

### Lymfaattinen blastikriisi

I vaiheen tutkimuksiin otettiin rajoitettu määrä potilaita ( $n=10$ ). Hematologisen vasteen osuus oli 70 % ja kesto 2–3 kuukautta.

**Taulukko 3 Vasteet kliinisissä tutkimuksissa koskien kroonista myeloista leukemiaa aikuisilla**

	Tutkimus 0110 37 kuukauden tiedot Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoito (n=532)	Tutkimus 0109 40,5 kuukauden tiedot Akseleraatiovaihe (n=235)	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi (n=260)
	% potilaista (95 %:n luottamusväli)		
Hematologinen vaste <sup>1</sup>	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	95 %	42 %	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	Ei sovellettavissa	12 %	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	Ei sovellettavissa	17 %	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste <sup>2</sup>	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen	53 %	20 %	7 %
(Varmistettu <sup>3</sup> ) [95 %:n luottamusväli]	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
Osittainen	12 %	7 %	8 %
<p><sup>1</sup> <b>Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):</b>  Täydellinen hematologinen vaste (CHR):  Tutkimus 0110 [valkosolunäärä &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyyttiarvo &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä &lt; 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja &lt; 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta] ja tutkimuksissa 0102 ja 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja &lt; 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta]  Ei näyttöä leukemiasta (NEL):  Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (vain 0102 ja 0109)  Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC):  luuydin- ja ääreisveriblasteja &lt; 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä &lt; 30 %, ääreisveressä basofiileja &lt; 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa (vain 0102 ja 0109).</p> <p><sup>2</sup> <b>Sytogeneettisen vasteen kriteerit:</b>  Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %).</p> <p><sup>3</sup> Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta.</p>			

### Pediatriset potilaat

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

II faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat Gliveciä 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Glivec-hoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Glivecin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien Philadelphia-kromosomi (bcr-abl)-positiivisen kroonisen myeloosin leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

#### Vasta diagnosoitu Ph+ ALL

Kontrolloidussa tutkimuksessa (ADE10), jossa verrattiin imatinibihoitoa ja kemoterapiainduktiota 55 vasta diagnosoidulla, 55-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, monoterapiana annetulla imatinibilla saavutettiin merkitsevästi useammin täydellinen hematologinen vaste kuin kemoterapialla (imatinibi 96,3 %, kemoterapia 50 %; p=0,0001). Kun kemoterapiapotilaille, joilla ei saavutettu vastetta tai saavutettiin vain heikko vaste, annettiin imatinibia pelastavana hoitona, täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 9 potilaalla 11:sta (81,8 %). Tämän kliinisen vaikutuksen yhteydessä bcr-abl-transkriptien määrä väheni enemmän imatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin kemoterapiapotilailla 2 hoitoviikon jälkeen (p=0,02). Kaikki potilaat saivat imatinibia ja vakauttavaa kemoterapiaa (ks. Taulukko 4) induktion jälkeen, ja 8 viikon kohdalla bcr-abl-transkriptien määrä oli sama molemmissa hoitoryhmissä. Kuten tutkimusasetelman perusteella oletettiin, remission pituudessa, tautivapaassa elossaoloajassa tai kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu eroja. Potilailla, joilla saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa (p=0,01) että tautivapaassa elossaoloajassa (p=0,02).

211 vasta diagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 4), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla 158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilasta 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloonjääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokkiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika, p < 0,001; kokonaiseloonjääminen, p < 0,0001) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).



**Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

<b>Tutkimus ADE10</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 6-7, 13-16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 22-25, 29-32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5
<b>Tutkimus AAU02</b>	
Induktiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1-3, 15-16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metyylijprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4; Mitoksantroni 10 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; Metyylijprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
<b>Tutkimus ADE04</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 6-7, 13-14
Induktiohoito II	CP 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 26-46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; Vindesiini 3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5

<b>Tutkimus AJP01</b>	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-3; Vinkristiini 1,3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5
<b>Tutkimus AUS01</b>	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkkityksen kanssa: MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; Prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprotektiiviksi varten.	
Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini; i.v.: laskimoon	

### Pediatriset potilaat

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

**Taulukko 5 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa**

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15
Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktio- jakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m <sup>2</sup> /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktio- jakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m <sup>2</sup> /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21

Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 44
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 1–4	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29 Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3 Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tautetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitajakset 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

#### Uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Kliininen tutkimus koskien ruuansulatuskanavan stroomakasvaimia (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut

Pahanlaatuista ruuansulatuskanavan stroomakasvainta (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, sairastavilla potilailla suoritettiin yksi II vaiheen, avoin, kontrolloimaton, satunnaistettu, kansainvälinen tutkimus. Tutkimukseen otettiin 147 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan suun kautta joko 400 mg tai 600 mg imatinibia kerran vuorokaudessa 36 kuukauden ajan. Potilaat olivat 18–83-vuotiaita ja heillä oli histologisesti todettu Kit-positiivinen pahanlaatuinen GIST, jota ei voitu leikata ja/tai joka oli metastasoitunut. Immunohistokemiallinen määrittäminen suoritettiin rutiininomaisesti Kit vasta-aineella (A-4502, kaniinin polyklonaalinen antiseerumi, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA). Antigeenin eristämisen jälkeinen analyysi perustui avidiini-biotiini-peroksidaasi-kompleksi-menetelmään.

Ensisijainen tehon osoitus perustui objektiivisten vasteiden määrään. Kasvainten piti olla mitattavissa ainakin yhdellä kasvainalueella ja vasteen luokittelu perustui SWOG-kriteeriin (Southwestern Oncology Group). Tulokset on esitetty Taulukossa 6.

**Taulukko 6 Paras hoitovaste (kasvaimiin) GIST-tutkimuksessa STIB2222**

Paras hoitovaste	Kaikki annokset (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
Täydellinen vaste	1 (0,7)	1 (0,7)
Osittainen vaste	98 (66,7)	98 (66,7)
Vakiintunut sairaus	23 (15,6)	23 (15,6)
Etenevä sairaus	18 (12,2)	18 (12,2)
Ei mitattavissa	5 (3,4)	5 (3,4)
Tunteeton	2 (1,4)	2 (1,4)

Kahden annosryhmän välillä ei ollut eroja vasteiden määrissä. Huomattava osa potilaista, joilla oli vakiintunut sairaus välianalyysin aikaan, saavuttivat osittaisen vasteen pidemmällä hoidolla (mediaani seuranta-aika 31 kuukautta). Mediaaniaika vasteeseen oli 13 viikkoa 95 %:n luottamusväli 12–23). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen hoitoon vastanneilla potilailla oli 122 viikkoa (95 %:n luottamusväli 106–147), kun se koko tutkimusjoukossa oli 84 viikkoa (95 %:n luottamusväli 71–109). Mediaania kokonaiskuolleisuutta ei ole vielä saavutettu. Kaplan-Meier estimaatti elossaololle 36 kuukauden seurannan jälkeen on 68 %.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus B2222 ja ryhmän sisäinen tutkimus S0033) Glivecin päivittäinen annos suurennettiin 800 mg:aan niillä potilailla, joilla tauti eteni 400 mg:n tai 600 mg:n annoksilla. Päivittäinen annos suurennettiin 800 mg:aan kaiken kaikkiaan 103 potilaalla. Näistä 6 potilasta saavutti osittaisen vasteen ja 21:lla tauti vakiintui annoksen suurennuksen jälkeen; kliinistä hyötyä oli 26 %:lla. Käytettävissä olevan turvallisuustiedon perusteella annoksen suurentaminen 800 mg:aan vuorokaudessa potilailla, joiden tauti etenee 400 mg:n ja 600 mg:n annoksilla, ei näytä vaikuttavan Glivecin turvallisuusprofiiliin.

#### Kliiniset tutkimukset liitännäishoidon GISTistä

Liitännäishoitotilanteessa Gliveciä tutkittiin kaksoissokkoutetussa, pitkäaikaisessa, plasebokontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (Z9001) 773 potilaalla. Potilaiden ikä vaihteli 18 vuodesta 91 vuoteen. Potilailla, joilla oli kudoksenäytteeseen perustuva diagnoosi ensivaiheen GIST:istä, jossa oli immunokemiallisesti osoitettu Kit-proteiini sekä kasvaimen maksimikoko  $\geq 3$  cm, ja täydellinen resektio ensivaiheen GIST:istä tehtynä 14-70 päivää ennen rekisteröintiä otettiin mukaan. Ensivaiheen GIST:in poistoleikkauksen jälkeen potilaat sokkoutettiin yhteen kahdesta tutkimushaarasta: Glivec 400 mg/päivä tai vastaavanlainen plasebo yhden vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli uusiutumismvapaa eloonjääminen (recurrence-free survival [RFS]), joka määriteltiin sokkoutuksen ajankohdasta uusiutumisen ajankohtaan tai kuolemaan, mistä tahansa syystä.

Glivec pitkitti huomattavasti RFS:ää, 75 % potilaista olivat uusiutumismvapaita 38 kuukauden jälkeen Glivec-ryhmässä ja 20 kuukauden jälkeen plaseboryhmässä (95 %:n luottamusväli, [30 – ei laskettavissa], [14 – ei laskettavissa], vastaavasti), (riskisuhde = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Yhden vuoden kohdalla kokonais RFS oli huomattavasti parempi Glivec-hoidolla (97,7 %) kun plasebolla (82,3 %), ( $p < 0,0001$ ). Uusiutumisen riski pieneni siten noin 89 % verrattuna plaseboon (riskisuhde = 0,113 [0,049-0,264]).

Potilaiden primaari GIST:in uusiutumismriskiä leikkauksen jälkeen arvioitiin takautuvasti seuraaviin ennustetekijöihin perustuen: kasvaimen kokoon, mitoosi-indeksiin, sijaintiin. Mitoosi-indeksi -tietoja oli saatavilla 556 potilaalta 713 potilaasta lähtöryhmien mukaisesta populaatiosta (ITT, intention-to-treat). Alaryhmän analyysitulokset United States National Institutes of Health (NIH) ja Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) -riskiluokitukseen perustuen ovat esitetty Taulukossa 7. Etua ei voitu osoittaa matalan ja erittäin matalan riskin ryhmässä. Kokonaiseloonjäämistä ei ollut havaittavissa.

**Taulukko 7 Tutkimuksen Z9001 yhteenveto RFS analyysi AFIP –riskiluokitukseen perustuen**

Riski- peruste	Riskitaso	Potilaiden osuus %	Tapahtumien määrä/ potilaiden määrä	Kokonais riskisuhde (95 % luottamusväli)*	RFS arviot (%)	
					12 kuu- kautta	24 kuu- kautta
			Glivec vs plasebo		Glivec vs plasebo	Glivec vs plasebo
NIH	Matala	29,5	0/86 vs. 2/90	E.A.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Keskiasteen	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Korkea	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Erittäin matala	20,7	0/52 vs. 2/63	E.A.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Matala	25,0	2/70 vs. 0/69	E.A.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Kohtuullinen	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Korkea	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Koko seuranta-aika; E.A. – Ei arvioitavissa

Toisessa avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (SSG XVIII/AIO) verrattiin 12 kk ja 36 kk kestäneitä Glivec-hoitoja (400 mg/vrk) potilailla, joille oli tehty GIST-kasvaimen resektio ja joita koski jokin seuraavista: kasvaimen halkaisija > 5 cm ja mitosiaktiivisuus > 5/50 HPF-kenttä (high power field); kasvaimen halkaisija > 10 cm ja mikä tahansa mitosiaktiivisuus; tai minkä tahansa kokoinen kasvain ja mitosiaktiivisuus > 10/50 HPF tai kasvain revennyt vatsaonteloon. Tutkimukseen otettiin mukaan ja satunnaistettiin yhteensä 397 potilasta (199 potilasta 12 kuukauden ryhmään ja 198 potilasta 36 kuukauden ryhmään). Mediaani-ikä oli 61 vuotta (jakauma 22–84 vuotta). Seuranta-ajan mediaani oli 54 kk (satunnaistamisajankohdasta tiedonkeruun päättymiseen). Ensimmäisen potilaan satunnaistamisesta tiedonkeruun päättymiseen kului yhteensä 83 kk.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli relapsiton elossaolo (RFS), joka määriteltiin ajaksi satunnaistamisajankohdasta uusiutumisaikakohtaan tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan.

36 kk Glivec-hoito pidensi RFS:ää merkittävästi verrattuna 12 kk Glivec-hoitoon (kokonaisriskisuhde [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Taulukko 8, Kuva 1).

36 kk Glivec-hoito pidensi merkittävästi myös kokonaiselossaoloa verrattuna 12 kk Glivec-hoitoon (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Taulukko 8, Kuva 2).

Pidempi hoidon kesto (> 36 kuukautta) voi viivästyttää uusien relapsien ilmaantumisaikakohtaa; tämän löydöksen vaikutus kokonaiselossaoloon jää kuitenkin tuntemattomaksi.

Kuolemantapauksia oli 12 kk hoitoryhmässä yhteensä 25 ja 36 kk ryhmässä 12.

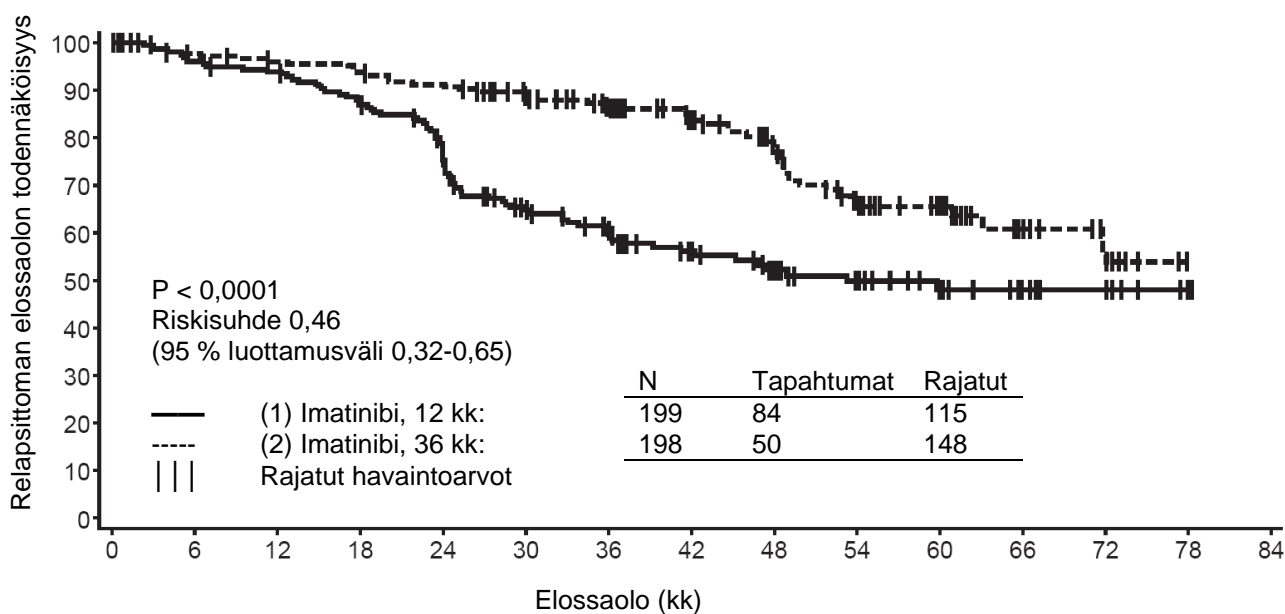
36 kuukauden imatinibihoito oli 12 kuukauden hoitoa parempi ITT-analyysissä, joka sisälsi koko tutkimuspopulaation. Suunnitellussa mutaatiotyyppin mukaisessa alaryhmäanalyysissä 36 kuukauden hoidossa potilailla, joilla oli mutaatio eksonissa 11, RFS:n HR oli 0,35 [95 %:n luottamusväli: 0,22, 0,56]. Muille harvinaisemmille mutaatioalaryhmille ei voida vetää johtopäätöksiä johtuen havaittujen tapahtumien vähäisestä määrästä.



**Taulukko 8 12 kk ja 36 kk Glivec-hoito (SSGXVIII/AIO-tutkimus)**

	<b>12 kk hoitoryhmä</b>	<b>36 kk hoitoryhmä</b>
<b>RFS</b>	<b>% (luottamusväli)</b>	<b>% (luottamusväli)</b>
12 kk	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 kk	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 kk	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 kk	52,3 (44,0–59,8)	78,3 (70,8–84,1)
60 kk	47,9 (39,0–56,3)	65,6 (56,1–73,4)
<b>Elossaolo</b>		
36 kk	94,0 (89,5–96,7)	96,3 (92,4–98,2)
48 kk	87,9 (81,1–92,3)	95,6 (91,2–97,8)
60 kk	81,7 (73,0–87,8)	92,0 (85,3–95,7)

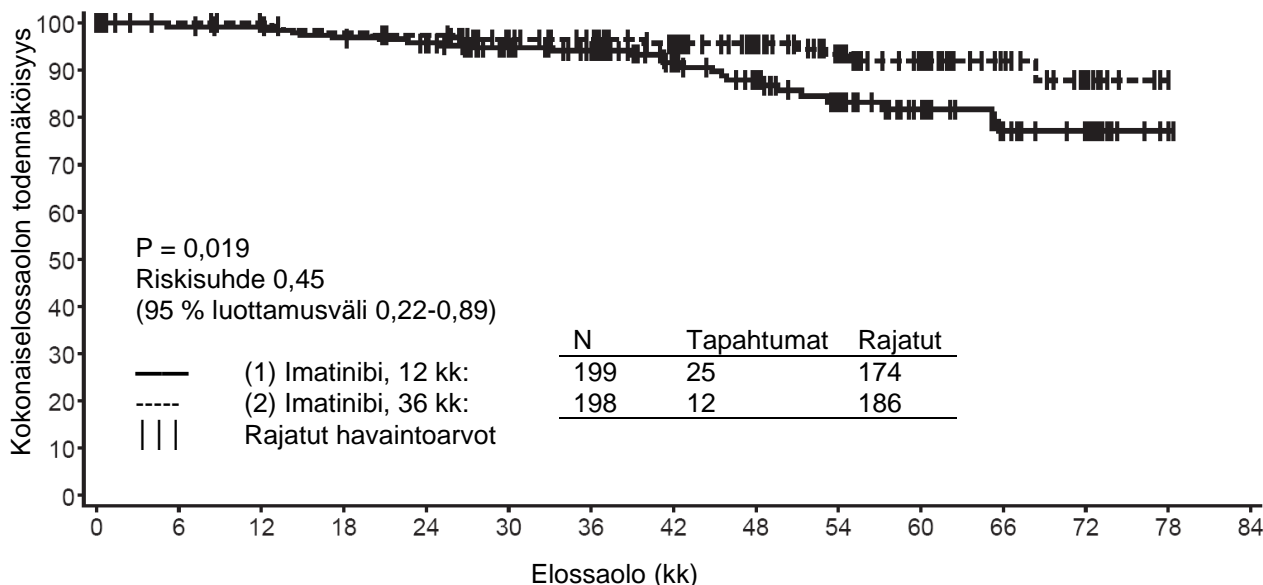
**Kuva 1 Ensisijaisen päätapahtuman (relapsiton elossaolo, RFS) Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)**



Potilaita : Tapahtumia

(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	

**Kuva 2 Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)**



Potilaita : Tapahtumia

(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-positiivista ruuansulatuskanavan stroomakasvain t sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Seitsemässä eri julkaisussa on raportoitu 17 GIST:iä (Kit- ja PDGFR-mutaatioiden kera tai ilman) sairastavaa potilaasta. Nämä potilaat olivat 8-18-vuotiaita ja imatinibia annettiin sekä liitännäishoitona että metastasoituneen taudin hoidossa. Annokset vaihtelivat välillä 300-800 mg/vrk. Suurimmassa osassa tapauksista pediatriisilta GIST-potilailta puuttuivat tiedot c-Kit- tai PDGFR-mutaatiostatuksesta, mikä saattoi olla vaihtelevien kliinisten hoitotulosten syynä.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Glivecin farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

*In vitro* tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450 entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkkeitä (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini ( $IC_{50}$  50  $\mu\text{mol/l}$ ) ja flukonatsoli ( $IC_{50}$  118  $\mu\text{mol/l}$ ) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

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

### Eliminaatio

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

## Plasmafarmakokinetiikka

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

## Farmakokinetiikka GIST potilailla

Käytettäessä samaa annosta (400 mg vuorokaudessa), GIST-potilailla vakaan tilan altistus oli 1,5-kertaa suurempi kuin KML-potilailla havaittu. Alustavan GIST-potilaille tehdyn populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan kolme muuttujaa (albumiini, valkosolumäärä, bilirubiini) vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi imatinibin farmakokinetiikkaan. Pienentynyt albumiinin määrä vähensi puhdistumaa (CL/f); ja valkosolujen suurempi määrä vähensi CL/f:tä. Nämä riippuvuudet eivät kuitenkaan ole niin voimakkaita, että annostusta täytyisi muuttaa. Tässä potilasryhmässä maksan metastaasien esiintyminen voi mahdollisesti johtaa maksan vajaatoimintaan ja metabolian heikkenemiseen.

## Populaatiofarmakokinetiikka

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

## Farmakokinetiikka lapsilla

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

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

## Elintoimintojen heikkeneminen

Imatinibi ja sen metaboliitit eivät erity merkittävässä määrin munuaisten kautta. Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikuttaa olevan suurempi imatinibialtistus plasmassa kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Altistus suurenee noin 1,5–2-kertaiseksi, mikä vastaa imatinibia voimakkaasti sitovan proteiinin, AGP:n, pitoisuuden suurenemista plasmassa 1,5-kertaiseksi. Vapaan imatinibin puhdistuma on todennäköisesti samanlainen munuaisten vajaatoimintapotilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, sillä imatinibi eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisen annostelun vaikutuksia pre- ja postnataalikehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. tai 15. päivänä 45 mg/kg/vrk annosta saaneiden ryhmässä. Samalla annoksella kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0–4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Käytettäessä samaa annosta ensimmäisen polven jälkeläisten keskimääräinen ruumiinpaino oli alentunut syntymästä lopettamiseen saakka. Preputiaalisen separaation vaatimukset saavuttavien poikueiden määrä oli hieman alentunut. Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven fertiliteettiin, kun taas annoksella 45 mg/kg/vrk havaittiin resorptioiden määrän kasvua ja elinkykyisten sikiöiden määrän laskua. Ei havaittavia vaikutuksia aiheuttava annos (NOEL) sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven jälkeläisillä oli 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen maksimiannoksesta, 800 mg).

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

Nuorilla rotilla (päivät 10 - 70 syntymän jälkeen) suoritettua kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei todettu uusia kohde-elimiä niiden tunnettujen kohde-elinten lisäksi, jotka on todettu aikuisilla rotilla. Nuorilla eläimillä suoritettua toksisuustutkimuksessa todettiin vaikutuksia eläinten kasvuun sekä hidastunutta emättimen avautumista ja esinahan eriytymistä annoksilla, jotka tuottivat noin 0,3 - 2 kertaa suuremman altistuksen kuin mitä suurin suositeltu annos,  $340 \text{ mg/m}^2$ , keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla. Lisäksi kuolleisuutta todettiin nuorilla eläimillä (vieroitusvaiheen aikoihin) noin 2 kertaa suuremmalla altistuksella kuin mitä suurin suositeltu annos,  $340 \text{ mg/m}^2$ , keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla.

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

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinooma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5 tai 0,3 kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Lapsilla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella  $340 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ . Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinooma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaisytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista lapsilla (AUC:n perusteella) annostasolla  $340 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ . Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistöille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö: Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

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

Painomuste: Punainen rautaoksidi (E172)  
Shellakka

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset

24, 48, 96, 120 ja 180 kapselia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/198/002–006

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07. marraskuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07. marraskuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg imatinibia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hyvin tumman keltainen tai ruskehtavan oranssi, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella jakouurre sekä merkintä ”SA”.

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hyvin tumman keltainen tai ruskehtavan oranssi, ovaalin muotoinen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella on merkintä ”400” ja toisella puolella jakouurre sekä merkintä ”SL” jakourteen molemmin puolin.

Kalvopäällysteiset tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Glivec on tarkoitettu

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

Glivecin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Glivec on tarkoitettu

- pahanlaatuista Kit (CD 117)-positiivista ruuansulatuskanavan stroomakasvainta (GIST) sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon silloin, kun kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut.
- Kit (CD 117)-positiivisen GIST:in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon aikuisille potilaille, joiden taudin uusiutumiskiriski on huomattava. Liitännäishoitoa ei tulisi antaa potilaille, joiden uusiutumiskiriski on matala tai erittäin matala.
- aikuisten dermatofibrosarcoma protuberans- (DFSP-) potilaiden hoitoon, kun kasvainta ei voida leikata ja aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut ja/tai metastasoitunut DFSP, jota ei voi leikata.

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

Muita kuin 400 mg:n ja 800 mg:n annoksia varten (katso annostussuositus alla) on saatavana jakourteelliset 100 mg:n ja 400 mg:n tabletit.

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

Jos potilas ei pysty nielemään kalvopäällysteistä tablettia kokonaisuina, voidaan tabletti sekoittaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua. Vaadittava määrä tabletteja laitetaan sopivaan määrään nestettä (noin 50 ml yhtä 100 mg:n tablettia kohti ja noin 200 ml yhtä 400 mg:n tablettia kohti), ja sekoitetaan lusikalla. Suspensio annetaan välittömästi tabletin/tablettien täydellisen hajoamisen jälkeen.

### Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Kroonisessa vaiheessa oleville aikuisille KML-potilaille suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk. KML on kroonisessa vaiheessa, kun kaikki seuraavat edellytykset täyttyvät: veressä ja luuytimessä blasteja < 15 %, perifeerisessä veressä basofiilejä < 20 %, verihiutaleita > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Akseleraatiovaiheessa oleville aikuispotilaille suositeltu Glivec-annos on 600 mg/vrk. KML on akseleraatiovaiheessa, mikäli jokin seuraavista edellytyksistä täyttyy: veressä tai luuytimessä on blasteja ≥ 15 % mutta < 30 %, veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja ja promyelosyyttejä yhteensä (olettaen että blasteja < 30 %), perifeerisessä veressä on basofiilejä ≥ 20 %, verihiutaleita on (ei hoidosta johtuen) < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

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

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

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

#### Annostus lapsille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Kroonisen vaiheen KML:a ja pitkälle edennyttä KML:a sairastaville lapsille suositellaan annosta  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu Glivec-annos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

Glivec-monoterapia annoksella 600 mg/vrk on tehokas ja turvallinen hoito aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ALL, ja hoitoa voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee.

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

Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on  $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$  (600 mg kokonaisannos ei saa ylittyä).

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

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Glivec-annos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

### Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)

Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu Glivec-annos on 400 mg/vrk.

Annoksen suurentamisen 400 mg:sta 600 mg:aan tai 800 mg:aan vaikutuksesta potilaille, joiden tauti etenee pienemmällä annoksella, on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Hoidon kesto: Kliinisessä GIST-tutkimuksessa Glivec-hoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni. Tulosten analysoinnin aikaan hoidon keston mediaani oli 7 kuukautta (7 päivää - 13 kuukautta). Hoidon keskeyttämisen vaikutusta vasteen saavuttamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Aikuispotilaille, GIST:in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon, suositeltu Glivec-annos on 400 mg päivässä. Optimaalinen hoitoaika ei ole vielä vakiintunut. Tämän indikaation tueksi tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa hoitoaika oli 36 kuukautta (ks. kohta 5.1).

### Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Glivec-annos on 800 mg/vrk.

### Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

#### *Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

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

Mikäli bilirubiini nousee  $> 3$  x viitearvon normaalin ylärajan tai mikäli transaminaasit nousevat  $> 5$  x yli viitearvon normaalin ylärajan, Glivec-hoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut  $< 1,5$  x viitearvon ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet  $< 2,5$  x viitearvon ylärajan. Glivec-hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan per m<sup>2</sup>/vrk.

### Hematologiset häirtavaikutukset

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li></ol>
Kroonisen myeloisen leukemian krooninen vaihe, MDS/MPD ja GIST (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li><li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Glivec-hoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella.</li></ol>
Lasten kroonisen myeloisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Hoito aloitetaan uudelleen Glivec-valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa häirtavaikutusta).</li><li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Glivec-hoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m<sup>2</sup> annoksella.</li></ol>
Kroonisen myeloisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li><li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, Glivec-annos pienennetään 400 mg:an.</li><li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:an.</li><li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, Glivec-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyytti-arvo ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.</li></ol>

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

### Erityisryhmät

#### Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans, GIST ja hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin vähän kokemusta.

Imatinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden, myelodysplastista oireyhtymää/myeloproliferatiivista tautia, dermatofibrosarcoma protuberansia, GIST:iä ja HES/CEL:iä sairastavien lasten hoidossa ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa. Saatavissa olevan julkaistun tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Maksan vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

ASAT = asparaattiaminotransferaasi

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät henkilöt

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Yhteisvaikutuksia voi esiintyä annettaessa Gliveciä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, kun Glivec-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti proteaasin estäjiä, atsoliryhmään kuuluvia sienilääkkeitä, tiettyjä makrolidiantibiootteja (ks. kohta 4.5), CYP3A4-substraatteja, joilla on pieni terapeuttinen leveys (esim. siklosporiini, pimotsidi, takrolimuusi, sirolimuusi, ergotamiini, diergotamiini, fentanyl, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli, kinidiini), tai varfariinia ja muita kumariinijohdoksia (ks. kohta 4.5).

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

#### Hypotyreoosi

Potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu ja jotka saavat levotyroksiinikorvaushoitoa, on ilmoitettu kliinistä hypotyreoosia Glivec-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Näiden potilaiden kohdalla tyreotropiini-arvoja (TSH-arvoja) on seurattava huolellisesti.

#### Maksatoksisuus

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

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

### Nesteretentio

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

### Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

### Ruansulatuskanavan verenvuoto

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, raportoitiin sekä ruansulatuskanavan verenvuotoa että verenvuotoja kasvaimien alueella (ks. kohta 4.8). Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (kuten kasvaimen koko, sijainti tai häiriö hyytymistekijöissä), jotka lisäisivät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja taipumus verenvuotoon kuuluu osana GIST-tautiin, on verenvuodot pyrittävä tavanomaisia tutkimus- ja hoitomenetelmiä käyttäen havaitsemaan ja hoitamaan kaikilla potilailla.

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



## Tuumorilyysisyndrooma

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

## Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on tapahtunut kyseisen viruksen pysyvillä kantajilla sen jälkeen, kun potilas on saanut BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjiä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan.

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen Glivec -hoidon aloittamista. Maksasairauksien ja hepatiitti B:n hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita on kuultava ennen hoidon aloittamista, jos potilaan hepatiitti B -serologia on positiivinen (mukaan lukien potilaat, joilla sairaus on aktiivinen) ja jos potilas saa positiivisen hepatiitti B -testituloksen hoidon aikana. Hepatiitti B -viruksen kantajia, jotka tarvitsevat Glivec -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

## Fototoksisuus

Suoraa auringonvaloa on vältettävä tai altistumisen on oltava mahdollisimman vähäistä, sillä imatinibihoitoon liittyy fototoksisuusriski. Potilaita on ohjattava käyttämään suojautumiskeinoja kuten suojaavaa vaatekappausta ja aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF).

## Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauksertomuksia Glivec-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Glivec-hoitoa saavalla potilaalla havaitaan tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyviä laboratorio- tai kliinisiä löydöksiä, hoito on keskeytettävä ja tromboottisesta mikroangiopatiasta on tehtävä perusteellinen arvio, johon sisältyy ADAMTS13-aktiivisuuden ja ADAMTS13-vasta-aineiden määrittäminen. Jos ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on samanaikaisesti alentunut, Glivec-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

## Laboratoriokokeet

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

Glivec-hoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

Sytokromi P450 isoentsyymi CYP3A4:n toimintaa estävät lääkkeet (esim. proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, nelfinaviiri, bosepreviiri; atsoliryhmään kuuluvat sienilääkkeet, mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli; tietyt makrolidiryhmän antibiootit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini) saattavat heikentää imatinibin metaboliaa ja suurentaa imatinibipitoisuuksia. Imatinibialtistus voimistui merkitsevästi (imatinibin  $C_{max}$ -keskiarvo suureni 26 % ja AUC-keskiarvo 40 %) terveillä koehenkilöillä, kun sitä annettiin samanaikaisesti ketokonatsolin (CYP3A4-estäjä) kerta-annoksen kanssa. Varovaisuus on tarpeen annettaessa Gliveciä samanaikaisesti CYP3A4-estäjäryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa.

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

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

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

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

Koska imatinibin käyttöön liittyy tunnetusti lisääntynyt riski verenvuodoille (esim. hemorragia), antikoagulanttihoitoa tarvitseville potilaille pitää käyttää pienimolekyylipainoista tai tavanomaista hepariinia kumariinijohdannaisien (esim. varfariinin) sijaan.

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

*In vitro*, Glivec estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5  $\mu\text{mol/l}$ . Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg Glivec- ja 1000 mg parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia Glivec- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

Siksi tulee noudattaa varovaisuutta, kun suuria annoksia Gliveciä ja parasetamolia annetaan samanaikaisesti.

Jos potilaan kilpirauhanen on poistettu ja häntä hoidetaan levotyroksiinilla, samanaikainen Glivec-hoito saattaa pienentää plasman levotyroksiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on siis syytä noudattaa. Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta.

Glivecin käytöstä samanaikaisesti kemoterapian kanssa potilailla, joilla on Ph+ ALL, on kliinistä kokemusta (ks. kohta 5.1), mutta imatinibin ja kemoterapiahoitojen välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta täysin. Imatinibiin liittyvät haittatapahtumat (maksatoksisuus, myelosuppressio tai muut) saattavat lisääntyä, ja on ilmoitettu, että valmisteen samanaikaiseen käyttöön L-asparaginaasin kanssa saattaa liittyä maksatoksisuuden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Tästä syystä Glivecin käyttö yhdistelmähoidossa vaatii erityistä varovaisuutta.

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 päivän ajan Glivec-hoidon lopettamisen jälkeen.

##### Raskaus

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

##### Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoja. Kahdessa imettävillä naisilla tehdyssä tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voivat jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhte, jota tutkittiin yhdellä potilalla, oli imatinibille määritettyinä 0,5 ja sen metaboliitille määritettyinä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibi-altistuksen vaikutukset imeväiselle ovat kuitenkin tuntemattomia, naisten ei tule imettää hoidon aikana, eikä vähintään 15 päivään Glivec-hoidon lopettamisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Kliinisissä KML-tutkimuksissa lääkkeen käytön lopettaminen lääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten vuoksi havaittiin 2,4 %:lla juuri diagnosoiduista potilaista, 4 %:lla taudin myöhäisen kroonisen vaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua, 4 %:lla akseleraatiovaiheen potilaista interferonihoidon epäonnistuttua ja 5 %:lla blastikriisipotilaista interferonihoidon epäonnistuttua. GIST-tutkimuksessa lääkkeen käyttö lopetettiin lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten vuoksi 4 %:lla potilaista.

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

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

Sekalaisia haittavaikutuksia kuten pleuraeffuusio, askites, keuhkoödeema ja nopea painonnousu, johon voi liittyä pinnallista turvotusta, voidaan kuvata kollektiivisesti ”nestekertymiksi”. Nämä voidaan yleensä hoitaa keskeyttämällä Glivec-hoito väliaikaisesti ja diureeteilla ja muilla asianmukaisilla tukitoimilla. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita blastikriisipotilaita, joilla oli todettu pleuraeffuusio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta, on kuollut. Kliinisissä tutkimuksissa ei lapsipotilailla havaittu erityisiä turvallisuuden liittyviä löydöksiä.

## Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

**Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista**

<b>Infektiot</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume <sup>1</sup> , sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis
<i>Harvinainen:</i>	Sieni-infektio
<i>Tuntematon:</i>	Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
<i>Harvinainen:</i>	Tuumorilyysisyndrooma
<i>Tuntematon:</i>	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Tuntematon:</i>	Anafylaktinen sokki*
<b>Veri ja imukudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
<i>Yleinen:</i>	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen:</i>	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
<i>Harvinainen:</i>	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
<i>Yleinen:</i>	Ruokahaluttomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
<i>Harvinainen:</i>	Hyperkalemia, hypomagnesemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
<i>Yleinen:</i>	Unettomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
<i>Harvinainen:</i>	Sekavuustila
<b>Hermosto</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Päänsärky <sup>2</sup>
<i>Yleinen:</i>	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
<i>Melko harvinainen:</i>	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
<i>Harvinainen:</i>	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
<i>Tuntematon:</i>	Aivoturvotus*
<b>Silmät</b>	
<i>Yleinen:</i>	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
<i>Melko harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
<i>Harvinainen:</i>	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
<i>Tuntematon:</i>	Lasiaisen verenvuoto*

<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup> , keuhkoödeema
<i>Harvinainen:</i>	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
<i>Tuntematon:</i>	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
<b>Verisuonisto<sup>4</sup></b>	
<i>Yleinen:</i>	Punastuminen, verenvuoto
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hematoomat, subduraalihakematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
<i>Tuntematon:</i>	Tromboosi/embolia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Yleinen:</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Pleuraeffuusio <sup>5</sup> , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
<i>Tuntematon:</i>	Akuutti hengitysvajaus <sup>11*</sup> , interstitiellinen keuhkosairaus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu <sup>6</sup>
<i>Yleinen:</i>	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
<i>Melko harvinainen:</i>	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>7</sup> , röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksenukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
<i>Tuntematon:</i>	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sappi</b>	
<i>Yleinen:</i>	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Melko harvinainen:</i>	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
<i>Harvinainen:</i>	Maksan vajaatoiminta <sup>8</sup> , maksanekroosi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot
<i>Melko harvinainen:</i>	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset, pannikuliitti <sup>12</sup>
<i>Harvinainen:</i>	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP), pemfigus*
<i>Tuntematon:</i>	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu <sup>9</sup> , nivelkipu, luukipu <sup>10</sup> )
<i>Yleinen:</i>	Nivelten turvotus
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelten ja lihasten jäykkyys, osteonekroosi*
<i>Harvinainen:</i>	Lihasheikkous, niveltulehdus, rbdomyolyyysi/myopatia
<i>Tuntematon:</i>	Kasvun hidastuminen lapsilla*

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
<i>Tuntematon:</i>	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
<i>Harvinainen:</i>	Hemorraginen keltarauhanen/ munasarjakysta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
<i>Yleinen:</i>	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Painon nousu
<i>Yleinen:</i>	Painon lasku
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot
<i>Harvinainen:</i>	Kohonneet veren amylaasiarvot

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

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

## Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet

### Hematologia

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

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, 3. asteen anemiaa raportoitiin 5,4 %:lla ja 4. asteen anemiaa 0,7 %:lla potilaista. Tähän ovat, ainakin joillain potilaista, voineet vaikuttaa ruuansulatuskanavan tai kasvaimensisäiset verenvuodot. Kolmannen asteen neutropeniaa havaittiin 7,5 %:lla; 4. asteen neutropeniaa 2,7 %:lla ja 3. asteen trombosytopeniaa 0,7 %:lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu 4. asteen trombosytopeniaa. Valkosolujen ja neutrofiilien määrät laskivat pääasiassa hoidon ensimmäisten kuuden viikon aikana, minkä jälkeen arvot pysyivät suhteellisen vakiona.

### Biokemia

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

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

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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



## 4.9 Yliannostus

Kokemusta suositellun terapeuttisen annostuksen ylittämisestä on vain rajoitetusti. Yksittäisiä Glivec-yliannostustapauksia on raportoitu spontaanisti ja kirjallisuudessa. Yliannostustapauksissa potilasta tulee seurata ja asianmukainen oireellinen hoito antaa. Useimmiten raportoitu tulos näissä tapauksissa oli ”kohentunut” tai ”toipunut”. Tapauksia jotka on raportoitu muissa annosväleissä:

### Aikuiset

1200-1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1-10 päivän välillä): Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäyksiä, trombosytopenia, pansytopenia, vatsakipua, päänsärkyä, vähentynyt ruokahalu.

1800-3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiiniini fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunut neutrofiililuku, kohonneita transaminaasilukuja.

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

### Pediatriset potilaat

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA01

### Vaikutusmekanismi

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Imatinibi on myös verihitulekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja kantasolutekijän (SCF) reseptorityrosiinikinaasin, c-Kit, estäjä ja se estää PDGF- ja SCF-välitteisiä solutapahtumia. *In vitro*, ruuansulatuskanavan stroomakasvainsoluissa, joissa aktivaattorina toimii *kit*-mutaatio, imatinibi estää soluproliferaatiota ja aiheuttaa apoptoosia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrosiinikinaasien konstitutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n, MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

#### Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Näyttö Glivecin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:aa lukuun ottamatta kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauteen kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämistä, ei ole.

Kolme suurta kansainvälistä avointa kontrolloimatonta II vaiheen tutkimusta tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) pitkälle edennyttä vaihetta, blasti- tai akseleraatiovaihetta tai muita Ph+-leukemiatyyppejä tai kroonisen myelooisen leukemian kroonista vaihetta, johon aiempi alfainterferonihoito ei ollut tehonnut. Potilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomin suhteen positiivinen krooninen myeloinen leukemia, on tehty yksi suuri, avoin, kansainvälinen, satunnaistettu III vaiheen monikeskustutkimus. Lisäksi pieni määrä lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 38–40 % potilaista oli  $\geq 60$ -vuotiaita ja 10–12 %  $\geq 70$ -vuotiaita.

#### Krooninen vaihe, vasta diagnosoidut potilaat

III vaiheen tutkimuksessa aikuispotilailla verrattiin pelkkää Glivec-hoitoa yhdistelmähoitoon, jossa potilaat saivat alfa-interferonia ja sytarabiinia. Potilailla oli mahdollisuus vaihtaa toiseen hoitoryhmään, jos heillä ei saavutettu lainkaan hoitovastetta (täydellisen hematologisen vasteen puuttuminen kuuden kuukauden kohdalla, valkosolujen määrän kasvu, huomattavan sytogeneettisen vasteen puuttuminen 24 kuukauden kohdalla), jos hoitovaste hävisi (täydellisen hematologisen tai huomattavan sytogeneettisen vasteen häviäminen) tai jos he sietivät hoidon huonosti. Glivec-ryhmässä potilaita hoidettiin 400 mg:n vuorokausiannoksella. Alfa-interferoniryhmässä potilaat saivat alfa-interferonia subkutaanisesti tavoiteannoksen 5 MIU/m<sup>2</sup>/vrk, sekä subkutaanisesti sytarabiinia 20 mg/m<sup>2</sup>/vrk 10 päivän ajan kuukaudessa.

Kaikkiaan 1 106 potilasta satunnaistettiin, 553 potilasta, molempiin hoitoryhmiin. Potilaiden ominaisuudet lähtötalanteessa olivat hyvin samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden iän mediaani oli 51 vuotta (vaihteluväli 18–70 vuotta) ja 21,9 % potilaista oli  $\geq 60$  vuotiaita. Potilaista 59 % oli miehiä ja 41 % naisia; 89,9 % valkoihoisia ja 4,7 % tummaihoisia. Seitsemän vuotta viimeisen potilaan rekrytoinnin jälkeen ensisijaishoidon mediaanikesto Glivec-ryhmässä oli 82 kk ja alfainterferoniryhmässä 8 kk. Toissijaisen Glivec-hoidon mediaanikesto oli 64 kk. Gliveciä ensisijaishoitona saaneiden potilaiden saama keskimääräinen vuorokausiannos oli  $406 \pm 76$  mg. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuspäätemuuttuja oli havaittu aika ilman merkkejä taudin etenemisestä. Taudin etenemisellä tarkoitettiin mitä tahansa seuraavista tapahtumista: taudin eteneminen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiin; kuolema; täydellisen hematologisen vasteen tai huomattavan sytogeneettisen vasteen häviäminen; tai valkosolujen lukumäärän kasvu asianmukaisesta hoidosta huolimatta potilailla, joilla ei ole saavutettu täydellistä hematologista vastetta. Pääasiallisia toissijaisia päätemuuttujia olivat huomattava sytogeneettinen vaste, hematologinen vaste, molekulaarinen vaste (arvioitu minimaalinen jäljellä oleva tauti), taudin etenemiseen akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisiin kulunut aika, sekä elonjääminen. Vastetta koskevat tiedot on esitetty Taulukossa 2.

**Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien vasta diagnosoitua kroonista myelooista leukemiaa (84 kuukauden tiedot)**

	<b>Glivec</b> n=553	<b>Alfainterferoni + sytarabiini</b> n=553
<b>(Parhaat vasteet)</b>		
<b>Hematologinen vaste</b>		
Täydellisten hematologisten vasteiden määrä n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[94,7 %; 97,9 %]	[52,4 %; 60,8 %]
<b>Sytogeneettinen vaste</b>		
Huomattava vaste n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[85,7 %; 91,1 %]	[19,9 %; 27,1 %]
Täydellinen sytogeneettinen vaste n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Osittainen sytogeneettinen vaste n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekulaarinen vaste**</b>		
Huomattava vaste 12 kuukauden kohdalla (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Huomattava vaste 24 kuukauden kohdalla (%)	73/107=70,2 %	3/12=25 %
Huomattava vaste 84 kuukauden kohdalla (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %
* p<0,001, Fisherin eksakti testi		
** molekulaarinen vaste prosentteina perustuvat saatavilla oleviin näytteisiin		
<b>Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):</b>		
Valkosolunäärä < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, verihiutaleiden määrä < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta.		
<b>Sytogeneettisen vasteen kriteerit:</b> täydellinen (0 % Ph <sup>+</sup> -metafaaseja), osittainen (1–35 %), vähäinen (36–65 %) tai minimaalinen (66–95 %). Huomattava vaste (0–35 %) kattaa sekä täydellisen että osittaisen vasteen.		
<b>Huomattavan molekulaarisen vasteen kriteerit:</b> perifeerisessä veressä ≥ 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl transkriptien määrässä (mitattuna reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteiskopioijaentsyymi-PCR-menetelmällä) standardoituun lähtötilanteeseen verrattuna.		

Ensisijaishoidon aikaansaamat täydelliset hematologiset vasteet, huomattavat sytogeneettiset vasteet ja täydelliset sytogeneettiset vasteet arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä, jossa hoitoon vastaamattomat potilaat jätettiin pois laskuista viimeisenä tutkimuspäivänä. Tällä menetelmällä saadut arviot ensisijaishoitona käytetyn Glivecin aikaansaamista kumulatiivisista vasteista paranivat 12 ja 84 hoitokuukauden välisenä aikana seuraavasti: täydelliset hematologiset vasteet 96,4 %:sta 98,4 %:iin ja täydelliset sytogeneettiset vasteet 69,5 %:sta 87,2 %:iin.

Seitsemän vuoden seurannassa taudin etenemiseen liittyviä tapahtumia esiintyi 93:lla (16,8 %) Glivec-ryhmän potilaista: akseleraatiovaiheeseen/blastikriisivaiheeseen siirtyi 37 potilasta (6,7 %), huomattava sytogeneettinen vaste menetettiin 31 potilaalla (5,6 %), täydellinen hematologinen vaste menetettiin tai valkosolunäärä nousi 15 potilaalla (2,7 %), ja 10 potilasta (1,8 %) menehtyi jonkin muun syyn kuin KML:n takia. Sitä vastoin interferonia ja sytarabiinia saaneiden potilaiden ryhmässä esiintyi 165 tapahtumaa (29,8 %), ja näistä tapahtumista 130 ilmaantui, kun alfainterferonia ja sytarabiinia käytettiin ensisijaishoitona.

Alfainterferoniryhmään verrattuna Glivec-ryhmässä oli 84 kuukauden jälkeen merkitsevästi enemmän potilaita, joiden tauti ei ollut edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen (92,5 % vs. 85,1 %; p<0,001). Taudin vuotuiset etenemisprosentit akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen pienenevät hoidon jatkuessa, ja neljäntenä ja viidentenä hoitovuotena vuotuinen etenemisprosentti oli alle 1 %. Arvioiden mukaan 84 kuukauden elossaolo ilman taudin etenemistä oli Glivec-ryhmässä 81,2 % ja verrokkiryhmässä 60,6 % (p<0,001). Taudin vuotuiset etenemisprosentit pienenevät Glivec-ryhmässä ajan mittaan taudin etenemistyyppistä riippumatta.

Glivec-hoitoa saaneista potilaista menehtyi yhteensä 71 (12,8 %) ja alfainterferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista 85 (15,4 %). Arvioitu kokonaiselossaolo 84 kuukauden kohdalla oli Glivec-hoitoon satunnaistetussa ryhmässä 86,4 % (83, 90) ja alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetussa ryhmässä 83,3 % (80, 87) ( $p=0,073$ , log rank -testi). Tähän lopputapahtumaan (tapahtumaan kulunut aika) vaikuttaa voimakkaasti se, että niin monet alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetut potilaat siirtyivät Glivec-hoitoon. Glivec-hoidon vaikutusta elossaoloon vasta diagnosoidussa kroonisen vaiheen KML:ssä on tutkittu tarkemmin yllä raportoitujen Glivec-tietojen retrospektiivisessä analyysissä, kun mukaan otettiin myös primaariset tiedot toisesta vaiheen III tutkimuksesta, jossa interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää ( $n=325$ ) annettiin täysin samalla tavalla. Tässä retrospektiivisessä analyysissä Glivec todettiin interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää paremmaksi ( $p<0,001$ ); 42 kuukauden kuluttua 47 (8,5 %) Gliveciä saaneista potilaista ja 63 (19,4 %) interferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista oli menehtynyt.

Sytogeneettisen ja molekulaarisen vasteen voimakkuudella oli selkeä vaikutus Gliveciä saaneiden potilaiden pitkäaikaistuloksiin. Arvioiden mukaan täydellisen sytogeneettisen vasteen (osittaisen sytogeneettisen vasteen) 12 kuukauden kohdalla saavuttaneista potilaista 96 %:lla (93 %:lla) tauti ei ollut edennyt 84 kuukauden kohdalla akseleraatiovaiheeseen/blastikriisivaiheeseen. Potilaista, jotka eivät olleet saavuttaneet huomattavaa sytogeneettistä vastetta 12 kuukauden kohdalla, vain 81 %:n tauti ei ollut muuttunut 84 kuukauden kohdalla pitkälle edenneeksi KML:ksi ( $p<0,001$  yhteensä,  $p=0,25$  täydellinen vs. osittainen sytogeneettinen vaste). Jos potilaalla todettiin 12 kuukauden kohdalla vähintään 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl-transkriptien määrässä, todennäköisyys, että hänen tautinsa ei ollut edennyt akseleraatiovaiheeseen tai blastikriisivaiheeseen 84 kuukauden kohdalla, oli 99 %. Myös 18 kuukauden kohdalla tehty analyysi antoi samansuuntaista näyttöä.

Tässä tutkimuksessa oli sallittu annoksen suurentaminen 400 mg:sta vuorokaudessa 600 mg:aan ja sen jälkeen 600 mg:sta 800 mg:aan vuorokaudessa. 42 kuukauden seurannan jälkeen 11 potilaalla varmistettiin (4 viikon sisällä) sytogeneettisen vasteen häviäminen. Näistä 11 potilaasta 4:llä annosta suurennettiin 800 mg:aan vuorokaudessa, joista kaksi sai sytogeneettisen vasteen takaisin (1 osittainen ja 1 täydellinen, jolla myös havaittiin molekulaarinen vaste). Niillä 7 potilaalla, joilla annosta ei suurennettu, ainoastaan yksi sai takaisin täydellisen sytogeneettisen vasteen. Eräiden haittavaikutusten osuus oli suurempi niillä 40 potilaalla, joilla annosta suurennettiin 800 mg:aan, verrattuna potilasjoukkoon ennen annoksen suurentamista ( $n=551$ ). Yleisempiä haittavaikutuksia olivat ruuansulatuskanavan verenvuodot, sidekalvotulehdukset ja transaminaasi- ja bilirubiiniarvojen kohoaminen. Muita haittavaikutuksia raportoitiin joko vähemmän tai yhtä yleisesti.

#### *Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoito*

532 aikuispotilasta hoidettiin 400 mg aloitusannoksena. Potilaat jakautuivat kolmeen pääryhmään: hematologinen epäonnistuminen (29 %), sytogeneettinen epäonnistuminen (35 %) tai interferonintoleranssi (36 %). Potilaat olivat saaneet aiemmin interferonihoitoa, jonka mediaanikesto oli 14 kuukautta annoksilla  $\geq 25 \times 10^6$  IU/viikko; kaikkien sairaus oli myöhäisessä kroonisessa vaiheessa, ja taudin toteamisesta kulunut mediaaniaika oli 32 kuukautta. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli huomattavan sytogeneettisen vasteen osuus (täydellinen + osittainen vaste, 0–35 % Ph+-metafaaseja luuytimessä).

Tässä tutkimuksessa 65 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 53 %:lla (varmistettu 43 %:lla) potilaista (Taulukko 3). Täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 95 %:lla potilaista.

### Akseleraatiovaihe

Tutkimukseen otettiin 235 akseleraatiovaiheen aikuispotilasta. Ensimmäisten 77 potilaan aloitusannos oli 400 mg; sittemmin tutkimussuunnitelmaa muutettiin suuremman annoksen sallivaksi, ja loppujen 158:n potilaan aloitusannos oli 600 mg.

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimeistä ja verestä siten, ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Varmistettu hematologinen vaste saavutettiin 71,5 %:lla potilaista (Taulukko 3). Tärkeää on se, että 27,7 % potilaista saavutti myös huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 20,4 %:lla (varmistettu 16 %:lla) potilaista. 600 mg:n annosta saaneiden potilaiden osalta arvioidut tämän hetkiset mediaani elossaoloajat olivat seuraavat: elossa ilman taudin etenemistä 22,9 % ja kaikkiaan 42,5 %.

### Myeloinen blastikriisi

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

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen käyttäen samoja kriteerejä kuin akseleraatiovaihetta koskevissa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %,  $p=0,0220$ ). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

### Lymfaattinen blastikriisi

I vaiheen tutkimuksiin otettiin rajoitettu määrä potilaita ( $n=10$ ). Hematologisen vasteen osuus oli 70 % ja kesto 2–3 kuukautta.

**Taulukko 3 Vasteet kliinisissä tutkimuksissa koskien kroonista myeloista leukemiaa aikuisilla**

	Tutkimus 0110 37 kuukauden tiedot Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoito (n=532)	Tutkimus 0109 40,5 kuukauden tiedot Akseleraatiovaihe (n=235)	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi (n=260)
	% potilaista (95 %:n luottamusväli)		
Hematologinen vaste <sup>1</sup>	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	95 %	42 %	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	Ei sovellettavissa	12 %	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	Ei sovellettavissa	17 %	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste <sup>2</sup>	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen (Varmistettu <sup>3</sup> ) [95 %:n luottamusväli]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20 % (16 %) [11,3–21,0]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Osittainen	12 %	7 %	8 %

<sup>1</sup> **Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):**

Täydellinen hematologinen vaste (CHR):

Tutkimus 0110 [valkosolunäärä < 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyyttiarvo < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta] ja tutkimuksissa 0102 ja 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta]

Ei näyttöä leukemiasta (NEL):

Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (vain 0102 ja 0109)

Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC):

luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa (vain 0102 ja 0109).

<sup>2</sup> **Sytogeneettisen vasteen kriteerit:**

Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %).

<sup>3</sup> Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta.

### Pediatriset potilaat

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

II faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat Gliveciä 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Glivec-hoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Glivecin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien Philadelphia-kromosomi (bcr-abl)-positiivisen kroonisen myeloosin leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

#### Vasta diagnosoitu Ph+ ALL

Kontrolloidussa tutkimuksessa (ADE10), jossa verrattiin imatinibihoitoa ja kemoterapiainduktiota 55 vasta diagnosoidulla, 55-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, monoterapiana annetulla imatinibilla saavutettiin merkitsevästi useammin täydellinen hematologinen vaste kuin kemoterapialla (imatinibi 96,3 %, kemoterapia 50 %; p=0,0001). Kun kemoterapiapotilaille, joilla ei saavutettu vastetta tai saavutettiin vain heikko vaste, annettiin imatinibia pelastavana hoitona, täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 9 potilaalla 11:sta (81,8 %). Tämän kliinisen vaikutuksen yhteydessä bcr-abl-transkriptien määrä väheni enemmän imatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin kemoterapiapotilailla 2 hoitoviikon jälkeen (p=0,02). Kaikki potilaat saivat imatinibia ja vakauttavaa kemoterapiaa (ks. Taulukko 4) induktion jälkeen, ja 8 viikon kohdalla bcr-abl-transkriptien määrä oli sama molemmissa hoitoryhmissä. Kuten tutkimusasetelman perusteella oletettiin, remission pituudessa, tautivapaassa elossaoloajassa tai kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu eroja. Potilailla, joilla saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa (p=0,01) että tautivapaassa elossaoloajassa (p=0,02).

211 vasta diagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 4), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla 158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilasta 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloonjääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokkiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika, p < 0,001; kokonaiseloonjääminen, p < 0,0001) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).

**Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

<b>Tutkimus ADE10</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 6-7, 13-16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 22-25, 29-32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-5
<b>Tutkimus AAU02</b>	
Induktiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1-3, 15-16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metyylijprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4; Mitoksantroni 10 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; Metyylijprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
<b>Tutkimus ADE04</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 6-7, 13-14
Induktiohoito II	CP 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 26-46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5; Vindesiini 3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5



<b>Tutkimus AJP01</b>	
Induktihoito	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1-3; Vinkristiini 1,3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1-5
<b>Tutkimus AUS01</b>	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkkityksen kanssa: MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; Prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprotektiiviksi varten.	
Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini; i.v.: laskimoon	

### Pediatriset potilaat

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

**Taulukko 5 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa**

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15
Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktio- jakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m <sup>2</sup> /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktio- jakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m <sup>2</sup> /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m <sup>2</sup> /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21

Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m <sup>2</sup> , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m <sup>2</sup> , lihakseen): päivä 44
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 1–4	Metotreksaatti (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m <sup>2</sup> 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m <sup>2</sup> laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29 Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/m <sup>2</sup> , laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3 Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tautetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitajakset 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

#### Uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Kliininen tutkimus koskien ruuansulatuskanavan stroomakasvaimia (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut

Pahanlaatuista ruuansulatuskanavan stroomakasvainta (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, sairastavilla potilailla suoritettiin yksi II vaiheen, avoin, kontrolloimaton, satunnaistettu, kansainvälinen tutkimus. Tutkimukseen otettiin 147 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan suun kautta joko 400 mg tai 600 mg imatinibia kerran vuorokaudessa 36 kuukauden ajan. Potilaat olivat 18–83-vuotiaita ja heillä oli histologisesti todettu Kit-positiivinen pahanlaatuinen GIST, jota ei voitu leikata ja/tai joka oli metastasoitunut. Immunohistokemiallinen määrittäminen suoritettiin rutiininomaisesti Kit vasta-aineella (A-4502, kaniinin polyklonaalinen antiseerumi, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA). Antigeenin eristämisen jälkeinen analyysi perustui avidiini-biotiini-peroksidaasi-kompleksi-menetelmään.

Ensisijainen tehon osoitus perustui objektiivisten vasteiden määrään. Kasvainten piti olla mitattavissa ainakin yhdellä kasvainalueella ja vasteen luokittelu perustui SWOG-kriteeriin (Southwestern Oncology Group). Tulokset on esitetty Taulukossa 6.

**Taulukko 6 Paras hoitovaste (kasvaimiin) GIST-tutkimuksessa STIB2222**

Paras hoitovaste	Kaikki annokset (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
	n (%)	
Täydellinen vaste	1 (0,7)	
Osittainen vaste	98 (66,7)	
Vakiintunut sairaus	23 (15,6)	
Etenevä sairaus	18 (12,2)	
Ei mitattavissa	5 (3,4)	
Tuntematon	2 (1,4)	

Kahden annosryhmän välillä ei ollut eroja vasteiden määrissä. Huomattava osa potilaista, joilla oli vakiintunut sairaus välianalyysin aikaan, saavuttivat osittaisen vasteen pidemmällä hoidolla (mediaani seuranta-aika 31 kuukautta). Mediaaniaika vasteeseen oli 13 viikkoa 95 %:n luottamusväli 12–23). Mediaaniaika hoidon epäonnistumiseen hoitoon vastanneilla potilailla oli 122 viikkoa (95 %:n luottamusväli 106–147), kun se koko tutkimusjoukossa oli 84 viikkoa (95 %:n luottamusväli 71–109). Mediaania kokonaiskuolleisuutta ei ole vielä saavutettu. Kaplan-Meier estimaatti elossaololle 36 kuukauden seurannan jälkeen on 68 %.

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus B2222 ja ryhmän sisäinen tutkimus S0033) Glivecin päivittäinen annos suurennettiin 800 mg:aan niillä potilailla, joilla tauti eteni 400 mg:n tai 600 mg:n annoksilla. Päivittäinen annos suurennettiin 800 mg:aan kaiken kaikkiaan 103 potilaalla. Näistä 6 potilasta saavutti osittaisen vasteen ja 21:lla tauti vakiintui annoksen suurentamisen jälkeen; kliinistä hyötyä oli 26 %:lla. Käytettävissä olevan turvallisuustiedon perusteella annoksen suurentaminen 800 mg:aan vuorokaudessa potilailla, joiden tauti etenee 400 mg:n ja 600 mg:n annoksilla, ei näytä vaikuttavan Glivecin turvallisuusprofiiliin.

#### Kliiniset tutkimukset liitännäishoidon GISTistä

Liitännäishoitotilanteessa Gliveciä tutkittiin kaksoissokkoutetussa, pitkäaikaisessa, plasebokontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (Z9001) 773 potilaalla. Potilaiden ikä vaihteli 18 vuodesta 91 vuoteen. Potilailla, joilla oli kudoksenäytteeseen perustuva diagnoosi ensivaiheen GIST:istä, jossa oli immunokemiallisesti osoitettu Kit-proteiini sekä kasvaimen maksimikoko  $\geq 3$  cm, ja täydellinen resektio ensivaiheen GIST:istä tehtynä 14-70 päivää ennen rekisteröintiä otettiin mukaan. Ensivaiheen GIST:in poistoleikkauksen jälkeen potilaat sokkoutettiin yhteen kahdesta tutkimushaarasta: Glivec 400 mg/päivä tai vastaavanlainen plasebo yhden vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli uusiutumismvapaa eloonjääminen (recurrence-free survival [RFS]), joka määriteltiin sokkoutuksen ajankohdasta uusiutumisen ajankohtaan tai kuolemaan, mistä tahansa syystä.

Glivec pitkitti huomattavasti RFS:ää, 75 % potilaista olivat uusiutumismvapaita 38 kuukauden jälkeen Glivec-ryhmässä ja 20 kuukauden jälkeen plaseboryhmässä (95 %:n luottamusväli, [30 – ei laskettavissa], [14 – ei laskettavissa], vastaavasti), (riskisuhde = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Yhden vuoden kohdalla kokonais RFS oli huomattavasti parempi Glivec-hoidolla (97,7 %) kun plasebolla (82,3 %), ( $p < 0,0001$ ). Uusiutumisen riski pieneni siten noin 89 % verrattuna plaseboon (riskisuhde = 0,113 [0,049-0,264]).

Potilaiden primaari GIST:in uusiutumismriskiä leikkauksen jälkeen arvioitiin takautuvasti seuraaviin ennustetekijöihin perustuen: kasvaimen kokoon, mitoosi-indeksiin, sijaintiin. Mitoosi-indeksi -tietoja oli saatavilla 556 potilaalta 713 potilaasta lähtöryhmien mukaisesta populaatiosta (ITT, intention-to-treat). Alaryhmän analyysitulokset United States National Institutes of Health (NIH) ja Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) -riskiluokitukseen perustuen ovat esitetty Taulukossa 7. Etua ei voitu osoittaa matalan ja erittäin matalan riskin ryhmässä. Kokonaiseloonjäämistä ei ollut havaittavissa.

**Taulukko 7 Tutkimuksen Z9001 yhteenveto RFS analyysi AFIP –riskiluokitukseen perustuen**

Riski- peruste	Riskitaso	Potilaiden osuus %	Tapahtumien määrä/ potilaiden määrä	Kokonais riskisuhde (95 % luottamusväli)*	RFS arviot (%)	
					12 kuu- kautta	24 kuu- kautta
			Glivec vs plasebo		Glivec vs plasebo	Glivec vs plasebo
NIH	Matala	29,5	0/86 vs. 2/90	E.A.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Keskiasteen	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Korkea	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Erittäin matala	20,7	0/52 vs. 2/63	E.A.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Matala	25,0	2/70 vs. 0/69	E.A.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Kohtuullinen	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Korkea	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Koko seuranta-aika; E.A. – Ei arvioitavissa

Toisessa avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (SSG XVIII/AIO) verrattiin 12 kk ja 36 kk kestäneitä Glivec-hoitoja (400 mg/vrk) potilailla, joille oli tehty GIST-kasvaimen resektio ja joita koski jokin seuraavista: kasvaimen halkaisija > 5 cm ja mitosiaktiivisuus > 5/50 HPF-kenttä (high power field); kasvaimen halkaisija > 10 cm ja mikä tahansa mitosiaktiivisuus; tai minkä tahansa kokoinen kasvain ja mitosiaktiivisuus > 10/50 HPF tai kasvain revennyt vatsaonteloon. Tutkimukseen otettiin mukaan ja satunnaistettiin yhteensä 397 potilasta (199 potilasta 12 kuukauden ryhmään ja 198 potilasta 36 kuukauden ryhmään). Mediaani-ikä oli 61 vuotta (jakauma 22–84 vuotta). Seuranta-ajan mediaani oli 54 kk (satunnaistamisajankohdasta tiedonkeruun päättymiseen). Ensimmäisen potilaan satunnaistamisesta tiedonkeruun päättymiseen kului yhteensä 83 kk.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli relapsiton elossaolo (RFS), joka määriteltiin ajaksi satunnaistamisajankohdasta uusiutumisaikakohtaan tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan.

36 kk Glivec-hoito pidensi RFS:ää merkittävästi verrattuna 12 kk Glivec-hoitoon (kokonaisriskisuhde [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Taulukko 8, Kuva 1).

36 kk Glivec-hoito pidensi merkittävästi myös kokonaiselossaoloa verrattuna 12 kk Glivec-hoitoon (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Taulukko 8, Kuva 2).

Pidempi hoidon kesto (> 36 kuukautta) voi viivästyttää uusien relapsien ilmaantumisaikakohtaa; tämän löydöksen vaikutus kokonaiselossaoloon jää kuitenkin tuntemattomaksi.

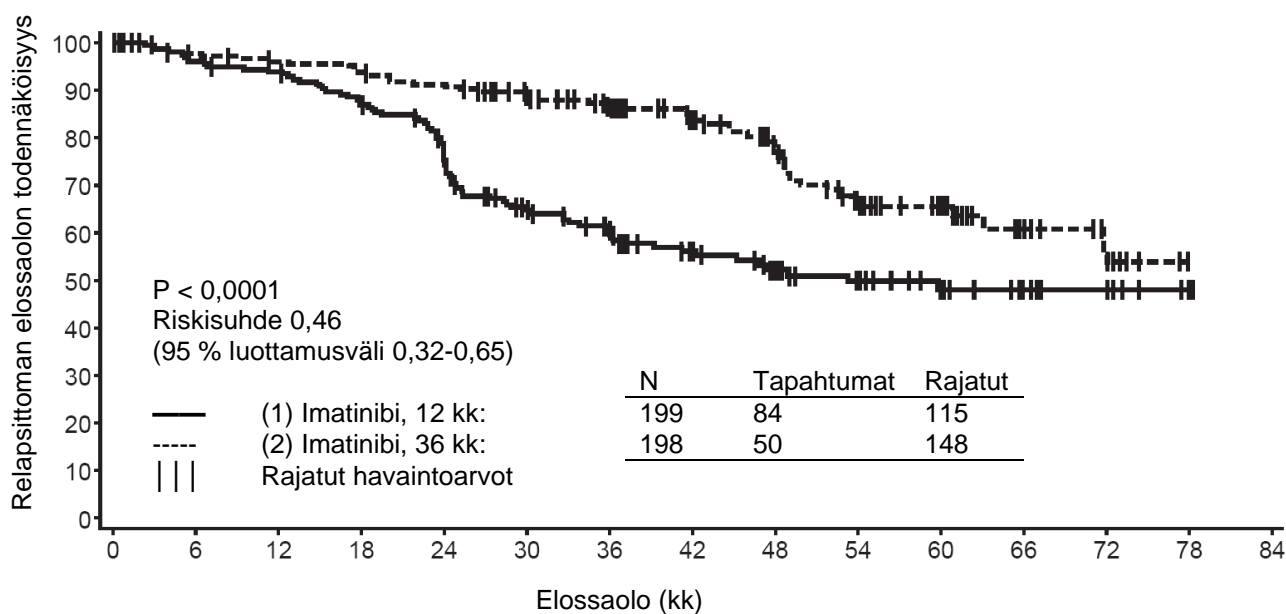
Kuolemantapauksia oli 12 kk hoitoryhmässä yhteensä 25 ja 36 kk ryhmässä 12.

36 kuukauden imatinibihoito oli 12 kuukauden hoitoa parempi ITT-analyysissä, joka sisälsi koko tutkimuspopulaation. Suunnitellussa mutaatiotyyppin mukaisessa alaryhmäanalyysissä 36 kuukauden hoidossa potilailla, joilla oli mutaatio eksonissa 11, RFS:n HR oli 0,35 [95 %:n luottamusväli: 0,22, 0,56]. Muille harvinaisemmille mutaatioalaryhmille ei voida vetää johtopäätöksiä johtuen havaittujen tapahtumien vähäisestä määrästä.

**Taulukko 8 12 kk ja 36 kk Glivec-hoito (SSGXVIII/AIO-tutkimus)**

	<b>12 kk hoitoryhmä</b>	<b>36 kk hoitoryhmä</b>
<b>RFS</b>	<b>% (luottamusväli)</b>	<b>% (luottamusväli)</b>
12 kk	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 kk	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 kk	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 kk	52,3 (44,0–59,8)	78,3 (70,8–84,1)
60 kk	47,9 (39,0–56,3)	65,6 (56,1–73,4)
<b>Elossaolo</b>		
36 kk	94,0 (89,5–96,7)	96,3 (92,4–98,2)
48 kk	87,9 (81,1–92,3)	95,6 (91,2–97,8)
60 kk	81,7 (73,0–87,8)	92,0 (85,3–95,7)

**Kuva 1 Ensisijaisen päätapahtuman (relapsiton elossaolo, RFS) Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)**

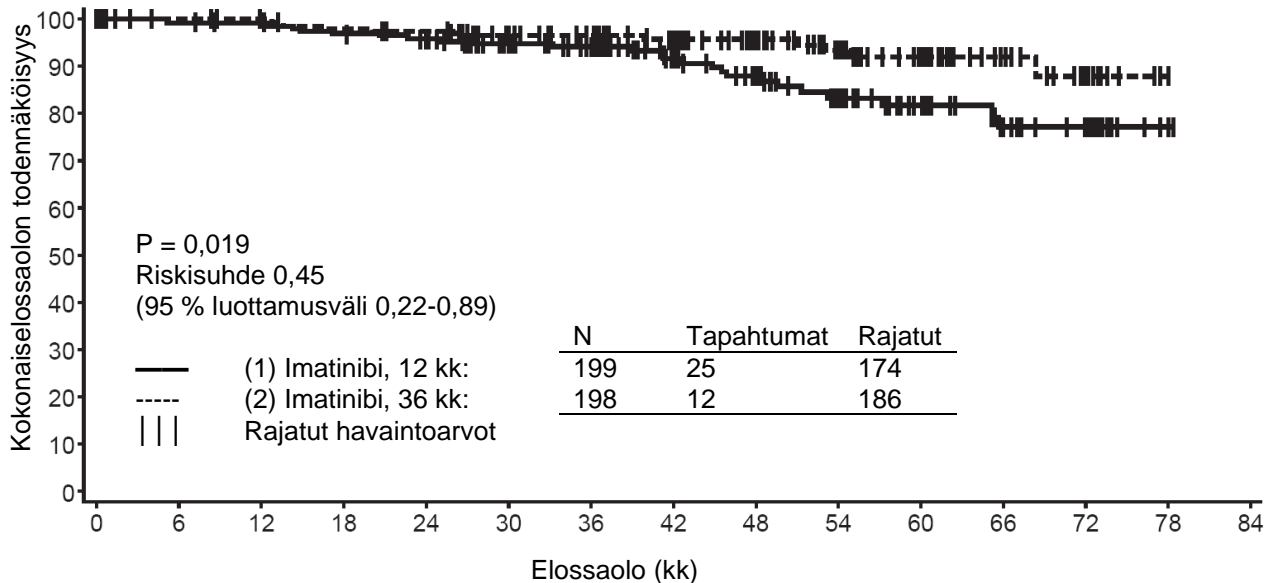


Potilaita : Tapahtumia

(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	



**Kuva 2 Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)**



Potilaita : Tapahtumia

(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-positiivista ruuansulatuskanavan stroomakasvainia sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Seitsemässä eri julkaisussa on raportoitu 17 GIST:iä (Kit- ja PDGFR-mutaatioiden kera tai ilman) sairastavaa potilaasta. Nämä potilaat olivat 8-18-vuotiaita ja imatinibia annettiin sekä liitännäishoitona että metastasoituneen taudin hoidossa. Annokset vaihtelivat välillä 300-800 mg/vrk. Suurimmassa osassa tapauksista pediatriisilta GIST-potilailta puuttuivat tiedot c-Kit- tai PDGFR-mutaatiostatuksesta, mikä saattoi olla vaihtelevien kliinisten hoitotulosten syytä.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Glivecin farmakokinetiikka

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450-entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkeaineita (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini ( $IC_{50}$  50  $\mu\text{mol/l}$ ) ja flukonatsoli ( $IC_{50}$  118  $\mu\text{mol/l}$ ) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

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

### Eliminaatio

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

## Plasmafarmakokinetiikka

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

## Farmakokinetiikka GIST potilailla

Käytettäessä samaa annosta (400 mg vuorokaudessa), GIST-potilailla vakaan tilan altistus oli 1,5-kertaa suurempi kuin KML-potilailla havaittu. Alustavan GIST-potilaille tehdyn populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan kolme muuttujaa (albumiini, valkosolumäärä, bilirubiini) vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi imatinibin farmakokinetiikkaan. Pienentynyt albumiinin määrä vähensi puhdistumaa (CL/f); ja valkosolujen suurempi määrä vähensi CL/f:tä. Nämä riippuvuudet eivät kuitenkaan ole niin voimakkaita, että annostusta täytyisi muuttaa. Tässä potilasryhmässä maksan metastaasien esiintyminen voi mahdollisesti johtaa maksan vajaatoimintaan ja metabolian heikkenemiseen.

## Populaatiofarmakokinetiikka

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

## Farmakokinetiikka lapsilla

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

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

## Elintoimintojen heikkeneminen

Imatinibi ja sen metaboliitit eivät erity merkittävässä määrin munuaisten kautta. Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, vaikuttaa olevan suurempi imatinibialtistus plasmassa kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Altistus suurenee noin 1,5–2-kertaiseksi, mikä vastaa imatinibia voimakkaasti sitovan proteiinin, AGP:n, pitoisuuden suurenemista plasmassa 1,5-kertaiseksi. Vapaan imatinibin puhdistuma on todennäköisesti samanlainen munuaisten vajaatoimintapotilailla ja potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, sillä imatinibi eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisen annostelun vaikutuksia pre- ja postnataalikehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. tai 15. päivänä 45 mg/kg/vrk annosta saaneiden ryhmässä. Samalla annoksella kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0–4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Käytettäessä samaa annosta ensimmäisen polven jälkeläisten keskimääräinen ruumiinpaino oli alentunut syntymästä lopettamiseen saakka. Preputiaalisen separaation vaatimukset saavuttavien poikueiden määrä oli hieman alentunut. Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven fertiliteettiin, kun taas annoksella 45 mg/kg/vrk havaittiin resorptioiden määrän kasvua ja elinkykyisten sikiöiden määrän laskua. Ei havaittavia vaikutuksia aiheuttava annos (NOEL) sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven jälkeläisillä oli 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen maksimiannoksesta, 800 mg).

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

Nuorilla rotilla (päivät 10 - 70 syntymän jälkeen) suoritettua kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei todettu uusia kohde-elimiä niiden tunnettujen kohde-elinten lisäksi, jotka on todettu aikuisilla rotilla. Nuorilla eläimillä suoritettua toksisuustutkimuksessa todettiin vaikutuksia eläinten kasvuun sekä hidastunutta emättimen avautumista ja esinahan eriytymistä annoksilla, jotka tuottivat noin 0,3 - 2 kertaa suuremman altistuksen kuin mitä suurin suositeltu annos,  $340 \text{ mg/m}^2$ , keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla. Lisäksi kuolleisuutta todettiin nuorilla eläimillä (vieroitusvaiheen aikoihin) noin 2 kertaa suuremmalla altistuksella kuin mitä suurin suositeltu annos,  $340 \text{ mg/m}^2$ , keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla.

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

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinoma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5 tai 0,3 kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Lapsilla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella  $340 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ . Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinoma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaisytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista lapsilla (AUC:n perusteella) annostasolla  $340 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ . Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistöille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste:

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Makrogoli

Talkki

Hypromelloosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alle 30°C.

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset

20, 60, 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia sisältävät pakkaukset.

PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

60, 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia sisältävät pakkaukset.

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

10, 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07. marraskuuta 2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07. marraskuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

#### *Kovat kapselit*

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

#### *Kalvopäällysteiset tabletit*

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

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

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

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 100 mg kovat kapselit  
imatinibi

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

Yksi kapseli sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

24 kovaa kapselia  
48 kovaa kapselia  
96 kovaa kapselia  
120 kovaa kapselia  
180 kovaa kapselia

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

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Glivec 100 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 100 mg kapseli  
imatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
imatinibi

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia

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

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/01/198/007	20 tablettia (PVC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/008	60 tablettia (PVC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/011	120 tablettia (PVC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/012	180 tablettia (PVC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/014	60 tablettia (PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/015	120 tablettia (PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset)
EU/1/01/198/016	180 tablettia (PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Glivec 100 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 100 mg tabletti  
imatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit  
imatinibi

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

Yksi tabletti sisältää 400 mg imatinibia (mesilaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

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

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaan.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Glivec 400 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glivec 400 mg tabletti  
imatinibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Glivec 100 mg kovat kapselit imatinibi

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Glivec on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliveciä
3. Miten Gliveciä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glivecin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Glivec on ja mihin sitä käytetään**

Glivec sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tietyntyyppisiä syöpäsairauksia.

**Glivecillä hoidetaan seuraavia aikuisilla ja lapsilla esiintyviä sairauksia:**

- **Krooninen myeloinen leukemia.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.
- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua.

**Gliveciä käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
  - **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
  - **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.
  - **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua.
- Jäljempänä tässä selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliveciä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Gliveciä.

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

### Älä ota Gliveciä

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Gliveciä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Glivec voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.
- jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Glivec-hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

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

Saatat tulla entistä herkemäksi auringonvalolle Glivec-hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

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

### Lapset ja nuoret

Gliveciä käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myeloinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia, pahanlaatuisia ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimia, hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

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



### **Muut lääkevalmisteet ja Glivec**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Glivecin vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Glivecin vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Glivecin vaikutuksen vähenemiseen. Glivec voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

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

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Gliveciä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Glivecin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Älä imetä Glivec-hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Glivec-hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

## **3. Miten Gliveciä otetaan**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Gliveciä, koska sinulla on vakava sairaus. Glivec voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

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

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

### **Glivec-annostus**

#### **Käyttö aikuisille**

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

- **Jos saat hoitoa krooniseen myeloiseen leukemiaan:**  
Voinnistasi riippuen tavanomainen aloitusannos on joko 400 mg tai 600 mg:
  - **400 mg** eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
  - **600 mg** eli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimiin:**  
Aloitusannos on 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST:in hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg (8 kapselia), sinun tulee ottaa 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomiposiitiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (Ph+ ALL):**  
Aloitusannos on 600 mg eli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa myelodysplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**  
Aloitusannos on 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan:**  
Aloitusannos on 100 mg eli yksi kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**  
Annos on 800 mg vuorokaudessa (8 kapselia) eli 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta kapselia Gliveciä lapsellesi tulee antaa. Glivecin annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myeloosin leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg, eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

### **Milloin ja miten Gliveciä käytetään**

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

### **Miten pitkään Gliveciä käytetään**

Jatka Glivecin käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

### **Jos otat enemmän Gliveciä kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Gliveciä**

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

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

**Hyvin yleisiä** (yli 1 käyttäjällä 10:stä) **tai yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

**Melko harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

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

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

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleisiä** (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

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

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

**Yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

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

**Melko harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Kivuliaat punaiset kyhmyt iholla, ihokipu, ihon punoitus (tulehdus ihonalaisrasvassa).
- Yskä, vuotava tai tukkoinen nenä, painon tunne tai kipu painettaessa silmien yläpuolella olevaa aluetta tai nenän sivuilta, nenän tukkoisuus, aivastelu, kurkkukipu, päänsäryn kanssa tai ilman (merkkejä ylähengitystieinfektiosta).
- Vaikea päänsärky, joka tuntuu jyskyttävänä kipuna tai sykkivänä tunteena, tavallisesti vain yhdellä puolella päätä ja johon usein liittyy pahoinvointia, oksentelua ja herkkyyttä valolle tai äänille (merkkejä migreenistä).
- Flunssankaltaiset oireet (influenssa).
- Kipu tai polttava tunne virtsatessa, kohonnut kehon lämpötila, kipu nivusissa tai lantionalueella, punaisen- tai ruskeanvärinen tai samea virtsa (merkkejä virtsatieinfektiosta).
- Kipu ja nivelten turvotus (merkkejä nivelkivusta).
- Jatkuva surullisuus ja kiinnostuksen menetys, jotka estävät tavallisten aktiviteettien toteuttamista (masennuksen merkkejä).
- Pelontunne ja huoli yhdessä fyysisten oireiden kuten sydämentykytyksen, hikoilun, tärinän ja suun kuivumisen kanssa (ahdistuneisuuden merkkejä).
- Unisuus/uneliaisuus/liiallinen uni.
- Vapisevat tai tärisevät liikkeet (vapina).
- Muistin huononeminen.
- Ylivoimainen tarve liikuttaa jalkoja (levottomien jalkojen oireyhtymä).
- Äänien, joilla ei ole ulkoista lähdettä, kuuleminen (esim. soiminen, humina) korvissa (tinnitus).
- Korkea verenpaine (hypertensio).
- Röyhtäily.
- Huulitulehdus.
- Nielemisvaikeudet.
- Lisääntynyt hikoilu.
- Ihon värinmuutos.
- Hauraat kynnet.
- Punaiset kuhmut tai valkopäiset näppylät karvan juurten ympärillä, joihin mahdollisesti liittyy kipua, kutinaa tai polttavaa tunnetta (merkkejä karvatuppitulehduksesta, kutsutaan myös follikuliitiksi).
- Ihottuma, johon liittyy hilseilyä tai kesimistä (eksfoliatiivinen dermatiitti).
- Rintojen suureneminen (saattaa esiintyä miehillä tai naisilla).
- Tyypä kipu ja/tai painon tunne kiveksissä tai alavatsassa; kipu virtsaamisen, sukupuoliyhdyntä tai siemensyöksyn aikana; verta virtsassa (kivesten turvotuksen merkkejä).
- Kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektiota (erektiohäiriö).
- Runsaat tai epäsäännölliset kuukautiset.
- Vaikeudet saavuttaa/ylläpitää seksuaalista kiihottumista.
- Alentunut seksuaalinen halukkuus.
- Nännien kipu.
- Yleisesti huono olo (huonovointisuus).
- Virusinfektio kuten huuliherpes.
- Munuaistaudin aiheuttama alaselkäkipu.
- Tavallista suurempi virtsaamistiheys.
- Ruokahalun lisääntyminen.
- Kipu tai polttava tunne ylävatsassa ja/tai rintakehässä (näristys), pahoinvointi, oksentelu, happaman mahansisällön nousu ruokatorveen, kylläisyydentunne ja turvotus, mustaksivärjäytyneet ulosteet (mahahaavan merkkejä).
- Nivelten ja lihasten jäykkyys.
- Epänormaalit laboratoriotulokset.

**Kerro lääkärillesi**, jos sinulla on jokin edellämainituista hättävistä vaikutuksista vaikeana.

**Harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Sekavuus.
- Spasmi(t) ja tajunnan heikkeneminen (kouristukset).
- Kynsien värimuutokset.

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

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Glivecin säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Säilytä alle 30°C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Glivec sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibimesilaatti. Yksi Glivec-kapseli sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi. Kapselin kuori koostuu liivateesta, punaisesta rautaoksidista (E172), keltaisesta rautaoksidista (E172) ja titaanidioksidista (E171). Merkitsemismuste sisältää punaista rautaoksidia (E172) ja shellakkaa.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Glivec 100 mg kapselit ovat oransseja tai harmahtavanoransseja ja niissä on merkintä ”NVR SI”. Ne sisältävät valkoista tai keltaista jauhetta.

Glivec kapselit ovat 24, 48, 96, 120 tai 180 kapselin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä maassasi.

**Мyyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit**

imatinibi

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Glivec on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliveciä
3. Miten Gliveciä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glivecin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Glivec on ja mihin sitä käytetään**

Glivec sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tietyntyyppisiä syöpäsairauksia.

**Glivecillä hoidetaan seuraavia aikuisilla ja lapsilla esiintyviä sairauksia:**

- **Krooninen myeloinen leukemia.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.
- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua.

**Gliveciä käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
  - **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
  - **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.
  - **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Glivec estää näiden solujen kasvua.
- Jäljempänä tässä selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Gliveciä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Gliveciä.

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

### Älä ota Gliveciä

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Gliveciä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Glivec voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.
- jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Glivec-hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

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

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Glivec-hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

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

### Lapset ja nuoret

Gliveciä käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myeloinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia, pahanlaatuisia ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimia, hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Gliveciä saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäyneillä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Glivec**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Glivecin vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Glivecin vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Glivecin vaikutuksen vähenemiseen. Glivec voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

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

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Gliveciä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Glivecin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Älä imetä Glivec-hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Glivec-hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

## **3. Miten Gliveciä otetaan**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Gliveciä, koska sinulla on vakava sairaus. Glivec voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

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

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

### **Glivec-annostus**

#### **Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Glivec-tablettia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myeloiseen leukemiaan:**  
Voinnistasi riippuen tavanomainen aloitusannos on joko **400 mg** tai **600 mg kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimiin:**  
Aloitusannos on **400 mg kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST:in hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg, sinun tulee ottaa 400 mg aamulla ja 400 mg illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (Ph+ ALL):**  
Aloituseros on 600 mg **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa myelodysplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**  
Aloituseros on 400 mg **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan:**  
Aloituseros on 100 mg **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**  
Annos on 800 mg vuorokaudessa eli 400 mg aamulla ja 400 mg illalla.

400 mg:n annos voidaan ottaa joko yhtenä 400 mg:n tablettina tai neljänä 100 mg:n tablettina.  
600 mg:n annos voidaan ottaa joko yhtenä 400 mg:n tablettina ja kahtena 100 mg:n tablettina tai yhtenä kokonaisuena ja yhtenä puolikkaana 400 mg:n tablettina.

Tabletit voidaan puolittaa jakouurretta pitkin.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta tablettia Gliveciä lapsellesi tulee antaa. Glivecin annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja piteuden mukaan. Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myeloosin leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg, eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

### **Milloin ja miten Gliveciä käytetään**

- **Ota Glivec ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttämään vatsaongelmilta Glivecin käytön aikana.
- **Nielaise tabletit kokonaisina ison vesilasillisen kera.**

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit sekoittaa ne veteen tai omenamehuun:

- Käytä nestettä noin 50 ml yhtä 100 mg:n tablettia kohti tai 200 ml yhtä 400 mg:n tablettia kohti.
- Sekoita lusikalla kunnes tabletit ovat lienneet täydellisesti.
- Kun tabletti on liennut, juo välittömästi koko lasin sisältö. Lasiin saattaa jäädä jäämiä liuenneista tableteista.

### **Miten pitkään Gliveciä käytetään**

Jatka Glivecin käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

### **Jos otat enemmän Gliveciä kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Gliveciä**

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

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

**Hyvin yleisiä** (yli 1 käyttäjällä 10:stä) **tai yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

**Melko harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

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

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

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleisiä** (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

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

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

**Yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

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

**Melko harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Kivuliaat punaiset kyhmyt iholla, ihokipu, ihon punoitus (tulehdus ihonalaisrasvassa).
- Yskä, vuotava tai tukkoinen nenä, painon tunne tai kipu painettaessa silmien yläpuolella olevaa aluetta tai nenän sivuilta, nenän tukkoisuus, aivastelu, kurkkukipu, päänsäryn kanssa tai ilman (merkkejä ylähengitystieinfektiosta).
- Vaikea päänsärky, joka tuntuu jyskyttävänä kipuna tai sykkivänä tunteena, tavallisesti vain yhdellä puolella päätä ja johon usein liittyy pahoinvointia, oksentelua ja herkkyyttä valolle tai äänille (merkkejä migreenistä).
- Flunssankaltaiset oireet (influenssa).
- Kipu tai polttava tunne virtsatessa, kohonnut kehon lämpötila, kipu nivusissa tai lantionalueella, punaisen- tai ruskeanvärinen tai samea virtsa (merkkejä virtsatieinfektiosta).
- Kipu ja nivelten turvotus (merkkejä nivelkivusta).
- Jatkuva surullisuus ja kiinnostuksen menetys, jotka estävät tavallisten aktiviteettien toteuttamista (masennuksen merkkejä).
- Pelontunne ja huoli yhdessä fyysisten oireiden kuten sydämentykytyksen, hikoilun, tärinän ja suun kuivumisen kanssa (ahdistuneisuuden merkkejä).
- Unisuus/uneliaisuus/liiallinen uni.
- Vapisevat tai tärisevät liikkeet (vapina).
- Muistin huononeminen.
- Ylivoimainen tarve liikuttaa jalkoja (levottomien jalkojen oireyhtymä).
- Äänien, joilla ei ole ulkoista lähdettä, kuuleminen (esim. soiminen, humina) korvissa (tinnitus).
- Korkea verenpaine (hypertensio).
- Röyhtäily.
- Huulitulehdus.
- Nielemisvaikeudet.
- Lisääntynyt hikoilu.
- Ihon värinmuutos.
- Hauraat kynnet.
- Punaiset kuhmut tai valkopäiset näppylät karvan juurten ympärillä, joihin mahdollisesti liittyy kipua, kutinaa tai polttavaa tunnetta (merkkejä karvatuppitulehduksesta, kutsutaan myös folliculiitiksi).
- Ihottuma, johon liittyy hilseilyä tai kesimistä (eksfoliatiivinen dermatiitti).
- Rintojen suureneminen (saattaa esiintyä miehillä tai naisilla).
- Tyypä kipu ja/tai painon tunne kiveksissä tai alavatsassa; kipu virtsaamisen, sukupuoliyhdyntään tai siemensyöksyn aikana; verta virtsassa (kivesten turvotuksen merkkejä).
- Kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektiota (erektiohäiriö).
- Runsaat tai epäsäännölliset kuukautiset.
- Vaikeudet saavuttaa/ylläpitää seksuaalista kiihottumista.
- Alentunut seksuaalinen halukkuus.
- Nännien kipu.
- Yleisesti huono olo (huonovointisuus).
- Virusinfektio kuten huuliherpes.
- Munuaistaudin aiheuttama alaselkäkipu.
- Tavallista suurempi virtsaamistiheys.
- Ruokahalun lisääntyminen.
- Kipu tai polttava tunne ylävatsassa ja/tai rintakehässä (näristys), pahoinvointi, oksentelu, happaman mahansisällön nousu ruokatorveen, kylläisyydentunne ja turvotus, mustaksivärjäytyneet ulosteet (mahahaavan merkkejä).
- Nivelten ja lihasten jäykkyys.
- Epänormaalit laboratoriotulokset.

**Kerro lääkärillesi**, jos sinulla on jokin edellämainituista hättävistä vaikutuksista vaikeana.

**Harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Sekavuus.
- Spasmi(t) ja tajunnan heikkeneminen (kouristukset).
- Kynsien värimuutokset.

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

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Glivecin säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Säilytyslämpötila
  - Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: Säilytä alle 30°C.
  - Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit: Säilytä alle 25 °C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Glivec sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibimesilaatti.
- - Yksi 100 mg:n Glivec-tabletti sisältää 100 mg imatinibia (mesilaattina).
- - Yksi 400 mg:n Glivec-tabletti sisältää 400 mg imatinibia (mesilaattina).
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, hypromelloosi, magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.
- Tabletin päällyste koostuu punaisesta rautaoksidista (E172), keltaisesta rautaoksidista (E172), makrogolista, talkista ja hypromelloosista.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat hyvin tumman keltaisia tai ruskehtavan oransseja, pyöreitä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella jakourre sekä merkintä ”SA”.

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat hyvin tumman keltaisia tai ruskehtavan oransseja, ovaalinmuotoisia tabletteja. Niissä on toisella puolella merkintä ”400” ja toisella puolella jakourre sekä merkintä ”SL” jakourteen molemmin puolin.

Glivec 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat 20, 60, 120 tai 180 tabletin pakkauksissa.

Glivec 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat 10, 30 tai 90 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoostoja ei ole välttämättä myynnissä maassasi.



**Мyyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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

**Polska**

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

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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