

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meaxin, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Meaxin, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meaxin 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (imatiniibmesiladina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 114 mg laktoosi.

Meaxin 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (imatiniibmesiladina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 456 mg laktoosi.

INN. *Imatinibum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

100 mg: oranžikaspruunid ümmargused kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid (läbimõõduga 11 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

400 mg: oranžikaspruunid ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (mõõtudega 22 mm x 9 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Meaxin on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on akstseleratsioonifaasis või blastses kriisis;
- Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis;
- koos kemoteraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL);
- monoteraapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL;
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD);

- kaugelearenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Meaxin on näidustatud:

- täiskasvanud patsientidel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloolumulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks;
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST reseksiooni. Madala või väga madala retsidiivi tekkeriskiga patsiendid ei tohi adjuvantravi saada;
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Täiskasvanutel ja lastel põhineb imatiniibi efektiivsuse hindamine KML puhul üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel, Ph+ ALL, MDS/MPD puhul hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel, HES/KEL puhul hematoloogilisel ravivastusel ning täiskasvanud patsientidel objektiivse ravivastuse määr mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST ja protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDFS) täiskasvanud patsientidel ning retsidiivivaba elulemus GIST adjuvantravi korral. Kogemus imatiniibiga PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Puuduvad kontrollitud uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi tohib määrata ainult arst, kellel on pahaloolumuliste hematoloogiliste kasvaja ja pahaloolumuliste sarkoomide ravi kogemus.

400 mg ja suuremate annuste jaoks (vt järgnevad annustamissoovitused) on saadaval 400 mg tablett (mitte poolitatav).

Teiste annuste suuruste jaoks kui 400 mg ja 800 mg (vt järgnevad annustamissoovitused) on saadaval 100 mg poolitatav tablett.

Määratud annus tuleb sisse võtta suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega, et minimeerida seedetrakti ärritusnähtude tekke riski. 400 mg või 600 mg annus manustatakse üks kord ööpäevas, samas kui 800 mg ööpäevane annus tuleks manustada kahe 400 mg annusena – hommikul ja õhtul.

Patsientide jaoks, kes ei suuda õhukese polümeerikattega tablette neelata, võib tabletid lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas. Vajalik arv tablette tuleb panna sobiva joogikoguse sisse (ligikaudu 50 ml 100 mg tableti kohta ja 200 ml 400 mg tableti kohta) ning lusikaga segada. Suspensioon tuleb manustada kohe pärast tableti (tablettide) täielikku lahustumist.

Annustamine KML-ga täiskasvanutele

Blastse kriisi korral on Meaxini soovitatav annus täiskasvanutele 600 mg ööpäevas. Blastseks kriisiks nimetatakse olukorda, kui veres või luuüdis on blaste $\geq 30\%$ või esineb ekstramedullaarne haiguskolle, välja arvatud hepatosplenomegalia.

Ravi kestus. Kliinilistes uuringutes jätkus ravi imatiniibiga kuni haiguse progresseerumiseni. Täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutamise järgse ravi lõpetamise toimet ei ole uuritud.

Blastses kriisis patsientidel võib järgmistel juhtudel kaaluda annuse suurendamist 600 mg-lt kuni maksimaalselt 800 mg-ni (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas), kui puuduvad rasked ravimiga seotud kõrvaltoimed ja raske neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole leukeemiaga seotud:

haiguse progresseerumine (mis tahes hetkel); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või varem saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurened.

Annustamine KML-ga lastele

Laste puhul on annustamise aluseks kehapindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kauglearenenud faasis KML-ga lastel on soovituslik ööpäevane annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada koguannust 800 mg). Ravimit võib manustada kas ühekordse ööpäevase annusena või jagada ööpäevase annuse kahele manustamiskorrale – üks hommikul ja üks õhtul. Praegusel ajal põhinevad annustamissoovitused väikesel arvul lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Järgmistel juhtudel võib kaaluda $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevase annuse suurendamist kuni annuseni $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada annust 800 mg) lastel, kellel puuduvad ravimiga seotud rasked kõrvaltoimed ja raske neutropeenia või trombotsütopeenia, mis ei ole leukeemiaga seotud: haiguse progresseerumine (mis tahes hetkel); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või varem saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurened.

Annustamine Ph+ ALL korral täiskasvanutele

Meaxini soovitatav annus Ph+ ALL-iga täiskasvanud patsientidele on 600 mg ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitle alal.

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL-i puhul täiskasvanud patsientidel on monoteraapia imatiniibiga annuses 600 mg ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine Ph+ ALL korral lastele

Laste puhul on annustamise aluseks kehapindala (mg/m^2). Ph+ALL-ga lastele on soovituslik ööpäevane annus $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada koguannust 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Meaxini soovitatav annus MDS/MPD-ga täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas.

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

Annustamine HES/KEL-i korral

HES/KEL-i puhul on Meaxini soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg .

Kõrvaltoimete puudumisel ja ebapiisava ravivastuse ilmnemisel võib annust suurendada kuni 400 mg -ni.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST-i korral

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

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

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

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

Annustamine PDFS-i korral

Meaxini soovitatav annus PDFS-iga täiskasvanud patsientidel on 800 mg ööpäevas.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui imatiniibi kasutamisel tekib mittehematoloogiline raske kõrvaltoime, siis tuleb ravi peatada kuni selle nähu möödumiseni. Seejärel võib sõltuvalt kõrvaltoime esialgsest raskusastmest uuesti ravi jätkata.

Kui bilirubiinisaldus tõuseb > 3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal*, IULN) või maksa transaminaaside aktiivsus tõuseb > 5 korda üle IULN-i, tuleb imatiniibravi peatada, kuni bilirubiinisaldus on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULN-i ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULN-i. Seejärel tuleb ravi jätkata imatiniibi vähendatud ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 600 mg-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m² ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske neutropeenia ja trombotsütopeenia korral soovitatakse annuseid vähendada või ravi katkestada vastavalt järgnevale tabelile.

Annuse kohandamine neutropeenia või trombotsütopeenia korral

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte < $50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega.
MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annuses 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte < $50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $50 \times 10^9/l$, siis korrata 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega 300 mg.

KML-i krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte < $50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibravi varem (st enne raske kõrvaltoime ilmnemist) kasutatud annusega. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $50 \times 10^9/l$, siis korrake 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega 260 mg/m ² .
Blastne kriis ja Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv < $0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on leukeemiaga seotud (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole leukeemiaga seotud, siis vähendada imatiniibi annust 400 mg-ni. 3. Kui tsütopeeniat püsib 2 nädalat, siis vähendada annust veel kuni 300 mg-ni. 4. Kui tsütopeeniat püsib 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, siis katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 300 mg.
KML-i akseleratsioonifaas ja blastne kriis lastel (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv < $0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte < $10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on leukeemiaga seotud (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeeniat ei ole leukeemiaga seotud, siis vähendada imatiniibi annust 260 mg-ni/m ² . 3. Kui tsütopeeniat püsib 2 nädalat, siis vähendada annust veel kuni 200 mg-ni/m ² . 4. Kui tsütopeeniat püsib 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, siis katkestada imatiniibi manustamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel jätkata ravi annusega 200 mg/m ² .
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte < $50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibi manustamine, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniibi annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < $1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv < $50 \times 10^9/l$, siis korrata 1. punkti soovitus ja jätkata imatiniibi manustamist vähendatud annusega 400 mg.
^a ilmnenu pärast vähemalt 1-kuulist ravi		

Eripopulatsioonid

Kasutamine lastel. Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste KML-i ja alla 1-aastaste laste Ph+ALL ravis (vt lõik 5.1). Kogemus lastel MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral on väga vähenenud.

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

Maksapuudulikkus. Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas. Kerge, keskmise või raske maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb ravimit manustada minimaalse soovitusliku ööpäevase annusena 400 mg. Annust võib talumatuse korral vähendada (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häirete klassifikatsioon

Maksafunktsiooni häire	Maksafunktsiooni näitajad
Kerge	Üldbilirubiin: = 1,5 ULN AST: > ULN (võib olla normis või < ULN kui üldbilirubiin on > ULN)
Keskmise raskusega	Üldbilirubiin: > 1,5...3,0 ULN AST: kõik väärtused
Raske	Üldbilirubiin: > 3...10 ULN AST: kõik väärtused

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaaminotransferaas

Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häirega või dialüüsravil patsientidele tuleb algannuseks kasutada minimaalset soovituslikku ööpäevast annust 400 mg. Selliseid patsiente soovitatakse siiski ravida ettevaatusega. Annust võib talumatuse korral vähendada. Kui patsient talub ravi, siis võib toime puudumise korral annust suurendada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad. Imatiniibi farmakokineetikat ei ole vanematel inimestel eraldi uuritud. Kliinilistes uuringutes, milles osales rohkem kui 20% üle 65-aastaseid patsiente, ei täheldatud täiskasvanutel olulisi vanusega seotud farmakokineetilisi erinevusi. Vanemate patsientide puhul ei ole spetsiifilised annustamissoovitused vajalikud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imatiniibi manustamisel koos teiste ravimitega võivad ilmneda koostoimed. Meaxin'i tuleb ettevaatusega kasutada koos proteaasi inhibiitoritega, asooli tüüpi seenevastaste ainetega, teatud makroliididega (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariini derivaadid (vt lõik 4.5).

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos CYP3A4 indutseerivate ravimitega (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna) võib oluliselt vähendada ekspositsiooni imatiniibile, mis suurendab ravi ebaõnnestumise ohtu. Seetõttu tuleb vältida tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutust (vt lõik 4.5).

Hüpotüreooos

Türeoidktoomia läbinud patsientidel, kes on imatiniibravi ajal saanud asendusravi levotüroksiiniga, on kirjeldatud kliinilisi hüpotüreooosi juhtusid (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hooliga jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja vaid 13% eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirega (kerge, mõõdukas või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse vere valemite ja maksaensüümide aktiivsust (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et gastrointestinaalse stromaalse tuumoriga (ingl. k. *gastrointestinal stromal tumor*, GIST) patsientidel võivad olla maksametastaasid, mis võivad viia maksakahjustuseni.

Imatiniibiga on täheldatud maksakahjustuse juhtusid, sealhulgas maksapuudulikkust ja maksanekroosi. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia suurte annustega, siis on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega, siis tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

Imatiniibi võtvatest esmakordselt püstitatud diagnoosiga KML-iga patsientidest ligikaudu 2,5% on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmised tursed). Sellest tulenevalt on tungivalt soovitatav neid patsiente regulaarselt kaaluda. Ootamatut kiiret kehakaalu tõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel rakendada asjakohast toetavat ravi ja terapeutilisi meetmeid. Kliinilistes uuringutes oli nende nähtude esinemissagedus suurem eakate ja varasema südamehaigusega patsientide hulgas. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

Südamehaigusega patsiendid

Südamehaigusega, südamepuudulikkuse riskiteguritega või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kõiki südame- või neerupuudulikkuse sümptomitega patsiente tuleb uurida ning ravida.

Patsientidel, kellel esineb hüpereosinofiilne sündroom (HES) koos HES rakkude infiltratsiooniga müokardiumis on üksikjuhtudel imatiniibravi algusega kaasnenud kardiogeenne šokk / vasaku vatsakese düsfunktsioon koos HES rakkude degranulatsiooniga. Seisund paranes steroidhormoonide süsteemse manustamise, vereringet toetavate meetmete rakendamise ja imatiniibi ajutise ärajätmisega. Kuna südame häireid on imatiniibi kasutamisel täheldatud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonis enne imatiniibravi alustamist hoolikalt kaaluda selle ravi riski/kasu suhet.

PDGFR geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised / müeloproliferatiivsed haigused võivad olla seotud kõrge eosinofiilide tasemega. Seetõttu tuleb HES/KEL patsientidel ning patsientidel, kellel MDS/MPD on seotud eosinofiilide kõrge tasemega enne imatiniibi määramist kaaluda elektrokardiogrammi registreerimist ja seerumi troponiinisalduse määramist. Kui üks neist ei vasta normile, tuleks ravi alustamisel kaaluda kardioloogi konsultatsiooni ning süsteemsete steroidide samaaegset profülaktilist kasutust (1...2 mg/kg) ühe kuni kahe nädala jooksul koos imatiniibiga.

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringus täheldati nii seedetrakti kui kasvajasisesed verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (nt kasvaja suurus, kasvaja asukoht, koagulatsioonihäired), mille järgi oleks võimalik eristada GIST-iga patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Kuna GIST-i olemuse ja kliinilise kulu juurde kuulub vaskularisatsiooni suurenemine ja kalduvus veritsustele, siis tuleb kõigi patsientide puhul rakendada standardseid verejooksude jälgimise ja ravi meetmeid ning protseduure.

Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi (TLS) ilmnemise tõttu on enne imatiniibravi soovitatav korrigeerida kliiniliselt oluline dehüdratsioon ja rakendada kõrge kusihappesisalduse ravi (vt lõik 4.8).

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniibravi ajal tuleb regulaarselt teha täisvere analüüse. KML-iga patsientidel on imatiniibravi seostatud neutropeeniat või trombotsütopeeniaga. Selliste tsütopeeniate ilmnemine on siiski tõenäoliselt seotud ravitava haiguse staadiumiga ja need esinesid sagedamini KML-i aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML-iga

patsientidega. Vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele võib ravi imatiniibiga katkestada või annust vähendada.

Imatiniibiga ravitavatel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida maksafunktsiooni näitajaid (transaminaasid, bilirubiin, alkaalne fosfataas).

Neerufunktsiooni häirega patsientidel näib imatiniibi ekspositsioon plasmas olevat kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis võib olla tingitud imatiniibi siduva valgu - alfa-happelise glükoproteiini (ingl. k. *alfa-acid glycoprotein, AGP*) plasmasisalduse suurenemisest neil patsientidel. Neerukahjustusega patsientide puhul tuleks kasutada minimaalset algannust. Raske neerukahjustusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Annust võib talumatuse korral vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lapsed

Imatiniibravi saanud lastel ja prepuberteedieas noorukitel on kirjeldatud kasvupeatuse juhtusid. Pikaajalise imatiniibravi kaugtulemused laste kasvule on teadmata. Seetõttu soovitatakse imatiniibravil laste kasvu hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Meaxin sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidefitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Tsütokroom P450 isoensüümi CYP3A4 aktiivsust pärssivad ained (nt proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, kaasa arvatud ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada imatiniibi metabolismi ja suurendada selle kontsentratsiooni. Tervetel katsealustel suurenes imatiniibi ekspositsioon oluliselt (imatiniibi keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 26% ja 40%), kui seda manustati samaaegselt ketokonasooli ühekordse annusega (CYP3A4 inhibiitor). Imatiniibi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos CYP3A4 indutseerivate ravimitega (nt deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fosfenütoiin, primidoon või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna) võib oluliselt vähendada ekspositsiooni imatiniibile, mis võib suurendada ravi ebaõnnestumise ohtu. Eelnev ravi rifampitsiini korduvate 600 mg annustega, millele järgnes ühekordne imatiniibi manustamine 400 mg annusena, andis tulemuseks C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenemise vähemalt 54% ja 74% võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka pahaloomulise glioomiga patsientidel, keda raviti imatiniibiga ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi (EIAE) ravimeid, nagu karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAE ravimeid. Rifampitsiini või teiste tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutust tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni imatiniib võib mõjutada

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

Kuna on teada veritsuse riski tõus koos imatiniibi kasutamisega (nt hemorraagia), tuleb

antikoagulantravi vajadusega patsientidele manustada madalmolekulaarset või tavalist hepariini kumariini derivaatide nagu varfariin, asemel.

In vitro pärsib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonide juures, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annusena 400 mg kaks korda ööpäevas avaldas imatiniib inhibeerivat toimet CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli $C_{\max}$ ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1,16...1,30]). Imatiniibi samaaegsel manustamisel CYP2D6 substraatidega ei näi annuse kohandamine olevat vajalik; siiski soovitatakse olla ettevaatlik kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2D6 substraatidega, nt metoprolooliga. Metoproloolravi saavate patsientide puhul tuleb kaaluda kliinilist jälgimist.

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

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik parasetamooli ja imatiniibi suurte annuste samaaegsel kasutamisel.

Türeoidectomy läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini ekspositsioon plasmas väheneda (vt lõik 4.4). Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik. Selle täheldatud koostoime mehhanism ei ole praeguseks siiski selge.

Ph+ ägeda lümfoidse leukeemia (ALL) patsientide puhul on imatiniibi ja kemoteraapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoteraapia koostoimeid ei ole küllaldaselt kirjeldatud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nt hepatotoksilisus, müelosupressioon jt võivad suurenedada ning on andmeid, et imatiniibi samaaegne kasutamine koos L-asparaginaasiga võib olla seotud hepatotoksilisuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu nõuab imatiniibi kasutamine kombinatsioonravis erilist ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3) ja võimalik risk lootele ei ole teada. Imatiniibi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Raseduse ajal kasutamise korral tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Andmed imatiniibi eritumisest rinnapiima on puudulikud. Kahe imetava naisega tehtud uuringust selgus, et nii imatiniib kui ka selle aktiivne metaboliit võivad erituda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil uuritud ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat jaotumist piimas. Arvestades imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning imiku poolt tarvitavat maksimaalset piima kogust ööpäevas, oleks koguekspositsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annusega seotud mõju imikule ei ole teada, siis ei tohi imatiniibi kasutada last rinnaga toita.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ilmnenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Imatiniibi saanud patsientidega ning imatiniibi mõju kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole uuringuid läbi viidud. Imatiniibravil patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast, peaksid konsulteerima oma arstiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb teavitada, et neil võib imatiniibravi ajal esineda kõrvaltoimeid nagu pearinglus, hägune nägemine või unisus. Seetõttu soovitatakse autojuhtimisel või masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid, mis muudavad kõrvaltoimete põhjuslikkuse hindamise raskeks seoses põhihaigusega seotud sümptomite varieeruvuse, selle haiguse progresseerumise ja paljude ravimite samaaegse manustamisega.

KML kliinilistes uuringutes lõpetati ravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 2,4% esmase diagnoosiga patsientidest, 4% hilises kroonilises faasis patsientidest, kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4% aktseleeratsioonifaasis patsientidest pärast interferoonravi ebaõnnestumist ja 5% blastses kriisis patsientidest pärast interferoonravi ebaõnnestumist. GIST korral lõpetati uuringuravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 4% patsientidest.

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul sarnased, välja arvatud kaks erandit. KML patsientidel täheldati müelosuppressiooni sagedamini kui GIST patsientidel, mis tõenäoliselt on tingitud põhihaiguse eripärast. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) (CTC järgi) III/IV astme seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesed verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksude allikaks võisid olla seedetraktis paiknevad kasvajad (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla tõsised ja mõnikord lõppeda surmaga. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja nahalööve. Pindmisi turseid täheldati kõigis uuringutes sageli ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate võtete või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga (ALL) patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoterapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Tuleb arvestada, et ohutusalane andmebaas kasutamisest Ph+ALL-ga lastel on piiratud, samas senimaani raporteeritud kõrvaltoimed on sama tüüpi nagu täiskasvanute omad. Ph+ALL-ga laste ohutusandmebaas on väga piiratud, kuid uusi ohusignaale senimaani ei ole tuvastatud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid, nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kehakaalu tõus koos pindmiste tursetega või ilma nendeta, võib üheskoos kirjeldada kui “vedelikupeetust”. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida imatiniibi ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu asjakohase toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud nähtudest olla tõsised või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid kompleksse kliinilise anamneesiga pleuraefusiooni, südame paispuudulikkuse ja neerupuudulikkuse tagajärjel. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalaseid leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida registreeriti sagedamini kui üksikjuhtudena, on esitatud järgnevalt organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmise kokkuleppe kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud sageduse järjekorras, kõige sagedasemad eespool.

Tabelis 1 esitatud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused põhinevad peamistel registreerimisuuringutel.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ilmnunud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüingiit, pneumoonia ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv</i>	Seeninfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv</i>	Tuumorilahustussündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage</i>	Pantsütopeenia, febriilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt</i>	Trombotsüteemia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv</i>	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv</i>	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	Peavalu ²
<i>Sage</i>	Pearinglus, paresteesiad, maitsetundlikkuse häired, hüpesteesia
<i>Aeg-ajalt</i>	Migreen, unisus, sünnikoop, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv</i>	Koljusisese rõhu tõus, krampid, nägemisnärv neuriiit
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	Silmalau turse, suurenenud pisaravool, konjunktivi verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakooa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, makula turse
<i>Harv</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmislangus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Südameklappimine, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv</i>	Arütmia, kodade virvendus, südameseiskus, südamelihase infarkt, stenokardia, perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage</i>	Nahaõhetus, verejooks
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired (külmatunne), hüpotensioon, Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage</i>	Düspnoe, ninaverejooks, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	Pleura efusioon ⁵ , neelu- ja kõripiirkonna valu, farüingiit
<i>Harv</i>	Pleuriitiline valu, kopsufibroos, pulmonaalne hüpertensioon, kopsuverejooks
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks,

	kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandid, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhatised, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, heiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv</i>	Koliit, iileus, põletikuline soolehaigus
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv</i>	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage</i>	Nahasügelus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsiooni reaktsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Pustuloosne lööve, verevalumid, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, suurenenud kalduvus verevalumite tekkeks, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Lihasspasmid ja -krampid, skeletilihaste valu, sh lihasvalu, liigesvalu, luuvalu ⁹
<i>Sage</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt</i>	Liigeste ja lihaste kangus
<i>Harv</i>	Lihasnõrkus, artriit, rhabdomyolüüs/müopaatia
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Neerude valu, hematuuria, äge neerupuudulikkus, saenenud urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Günekomaastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalfunktsiooni häire, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	Vedelikupeetus ja tursed, jõuetus
<i>Sage</i>	Nõrkus, palavik, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt</i>	Valu rindkeres, üldine halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine veres, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres
<i>Harv</i>	Amülaasi aktiivsuse tõus veres

- 1 Pneumooniat registreeriti kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
- 2 Peavalu esines kõige sagedamini GIST patsientidel.
- 3 Südame häireid, sh südame paispuudulikkust täheldati patsient-aasta kohta sagedamini transformeerunud KML patsientidel võrreldes kroonilise KML patsientidega.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST patsientidel ja verejooks (verevalum, hemorraagia) GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleura efusiooni registreeriti sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel võrreldes kroonilise KML patsientidega.

- 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.
 8 Registreeritud on mõned surmaga lõppenud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhud.
 9 Skeletilihaste valu ja sellega seotud nähtusid täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega.

Järgnevaid imatiniibi kõrvaltoimeid on registreeritud peamiselt turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad kõrvaltoimeteatistid ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis pole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi ekspositsiooniga.

Tabel 2. Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Teadmata.</i>	Kasvaja verejooks/kasvaja nekroos
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata.</i>	Anafülaktiline šokk
Närvisüsteemi häired	
<i>Teadmata.</i>	Ajuturse
Silma kahjustused	
<i>Teadmata.</i>	Klaaskeha verejooks
Südame häired	
<i>Teadmata.</i>	Perikardiit, südame tamponaad
Vaskulaarsed häired	
<i>Teadmata.</i>	Tromboos/emboolia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Teadmata.</i>	Äge respiratoorne puudulikkus ¹ , interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	
<i>Teadmata.</i>	Iileus/soole obstruktsioon, seedetrakti perforatsioon, divertikuliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Teadmata.</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom
<i>Teadmata.</i>	Lihhenoidne keratoos, lame lihhen
<i>Teadmata.</i>	Toksiline epidermise nekrolüüs
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
<i>Teadmata.</i>	Avaskulaarne nekroos/puusaluu nekroos
<i>Teadmata.</i>	Kasvupeetus lastel

- 1 Surmaga lõppenud juhtusid on registreeritud kaugelearenenud haiguse, raskete infektsioonide, raske neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

KML puhul on kõigis uuringutes järjepidevalt täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat ja oletatakse, et suuremate, ≥ 750 mg annuste kasutamisel (I faasi uuring) sagedamini. Samas oli tsütopeeniade ilmumine selgelt seotud ka haiguse staadiumiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli 4 kuni 6 korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi ajal (neutropeenia ja trombotsütopeenia esinesid vastavalt 59...64% ja 44...63% patsientidest) võrreldes esmakordselt diagnoositud KML kroonilises faasis patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Esmakordselt diagnoositud kroonilises faasis KML korral täheldati IV astme neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 10 \times 10^9/l$) vastavalt 3,6% ja $< 1\%$ patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide kestuse mediaan oli tavaliselt vastavalt 2 kuni 3 nädalat ja 3 kuni 4 nädalat. Neid nähtusid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamise või imatiniibravi katkestamisega, aga harvadel juhtudel võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML-ga lastel täheldati kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja

aneemiat. Tavaliselt ilmnevad need esimeste ravikuude jooksul.

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

Biokeemia

KML patsientidel täheldati transaminaaside aktiivsuse (<5%) või bilirubiini (<1%) taseme tugevat tõusu ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu lõpetati ravi vähem kui 1% KML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALT (alaniinaminotransferaas) aktiivsuse tõusu ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaaminotransferaas) aktiivsuse tõusu. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

Esinenud on ka tsütolüütilise ja kolestaatilishe hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul lõppesid surmaga, sealhulgas ühel patsiendil, kes sai suure annusena paratsetamooli.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on registreeritud üksikud imatiniibi üleannustamise juhud. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul registreeritud tulemuseks kas "paranenud" või "tervenenud". Erinevate annusevahemike korral kirjeldatud nähud on järgmised.

Täiskasvanud

1200...1600 mg (kestusega vahemikus 1...10 päeva): iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, nahalööve, erüteem, tursed, jõuetus, lihasspasmid, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, kõhuvalu, peavalu, söögiisu vähenemine.

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

6400 mg (ühekordse annusena): kirjanduses on andmed ühe juhu kohta ühel patsiendil, kellel tekkisid iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

8...10 g (ühekordse annusena): kirjeldatud on oksendamist ja seedetrakti valu.

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid
ATC-kood: L01XE01

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

BCR-ABL-positiivseid kasvajakarakke kasutavatel *in vivo* loomudelitel avaldab see ühend üksi kasutatuna kasvjavastast toimet.

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

Kroonilise müeloidse leukeemia kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Kontrollitud uuringuid, mis näitaksid kliinilist kasu, nt haigusega seotud sümptomite või elulemuse paranemist, ei ole tehtud.

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

Kliinilises uuringus olid 38% patsientidest ≥ 60 -aastased ja 12% patsientidest olid ≥ 70 -aastased.

Müeloidne blastne kriis. Kaasati 260 müeloidses blastses kriisis patsienti. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleeratsioonifaasi või blastse kriisi raviks („eelnevalt ravitud patsiendid“) ja 165 (63%) ei olnud ravi saanud („ravimata patsiendid“). Esimesed 37 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel uuringuplaani muudeti, et saaks kasutada suuremaid annuseid ja ülejäänud 223 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli hematoloogilise ravivastuse määr, mis registreeriti kas täieliku hematoloogilise ravivastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena. Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise ravivastuse (36% eelnevalt ravimata patsientidest ja 22% ravitud patsientidest). Ravivastuse määr oli samuti kõrgem patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%, $p=0,0220$). Käesolevalt on hinnanguline elulemuse mediaan eelnevalt ravimata patsientidel ja ravitud patsientidel vastavalt 7,7 kuud ja 4,7 kuud.

Lümfoidne blastne kriis. I faasi uuringutesse kaasati piiratud hulk patsiente (n=10). Hematoloogilise

ravivastuse määr oli 70% ja kestus 2...3 kuud.

Tabel 3. Ravivastus täiskasvanutel KML uuringus

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n=260)
Patsientide osakaal protsentides (CI95%)	
Hematoloogiline ravivastus ¹	31% (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	8%
Leukeemia tunnuste puudumine	5%
Kroonilise faasi taastumine	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ²	15% (11,2...20,4)
Täielik	7%
(Kinnitatud ³) [95% CI]	(2%) [0,6...4,4]
Osaline	8%
¹Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused peavad olema kinnitatud pärast ≥ 4 nädalat): Täielik hematoloogiline ravivastus: uuringus 0102 [neutrofiilide absoluutarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$; veres puuduvad blastid; luuüdis blaste $< 5\%$ ja ekstramedullaarne haaratus puudub] Leukeemia tunnuste puudumine: samad kriteeriumid kui täieliku hematoloogilise ravivastuse korral, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$. Kroonilise faasi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste $< 15\%$; luuüdis ja perifeerses veres blaste+promüelotsüüte $< 30\%$, perifeerses veres basofiile $< 20\%$; puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas. ²Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: Olulise ravivastuse hulka kuuluvad nii täielik kui osaline ravivastus: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%) ³ Täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on kinnitatud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut.	

Lapsed. annuse suurendamise I faasi uuringusse kaasati kokku 26 alla 18-aastast last, kellel oli kas kroonilises faasis KML (n=11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n=15). See populatsioon koosnes varem olulisel määral ravitud patsientidest – 46% neist olid läbi teinud eelneva luuüdi siirdamise ja 73% olid saanud eelnevat kemoterapiat mitme ravimiga. Patsientidele manustati imatiniibi annustena 260 mg/m²/ööpäevas (n=5), 340 mg/m²/ööpäevas (n=9), 440 mg/m²/ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n=5). Üheksast kroonilises faasis KML-ga patsiendist, kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti; olulise tsütogeneetilise ravivastuse (MCyR) määr oli 77%.

Avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringusse kaasati kokku 51 esmakordse kroonilises faasis KML diagnoosiga varem ravimata last. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma ravikatkestuseta, kui puudusid toksilised toimed, mille tõttu oluiks vajalik annuse vähendamine. Imatiniibravi vallandab esmakordse KML diagnoosiga lastel kiire ravivastuse, pärast 8-nädalast ravi oli täieliku hematoloogilise ravivastuse määr 78%. Täieliku hematoloogilise ravivastuse kõrge määraga kaasnes ka täieliku tsütogeneetilise ravivastuse (CCyR) väljakujunemine 65% juhtudest, mis on võrreldav täiskasvanutel täheldatud tulemustega. Lisaks saavutati 81% olulise tsütogeneetilise ravivastusega (MCyR) patsientide seas osalise tsütogeneetilise ravivastuse (PCyR) 16% patsientidest. Enamikul patsientidest, kellel saavutati täielik tsütogeneetiline ravivastus, ilmnis see 3. kuni 10. ravikuu vahel ja Kaplan-Meier'i hinnanguline mediaan oli 5,6 kuud.

Ph+ ALL-i kliinilised uuringud

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

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

Tabel 4. Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval; CP 200 mg/m ² i.v. 3., 4., 5. päeval; MTX 12 mg intratekaalselt, 1. päeval.
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 6. kuni 7. ja 13. kuni 16. päeval, VCR 1 mg i.v., 7. ja 14. päeval; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h) 7., 8., 14. ja 15. päeval; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) 1. päeval; Ara-C 60 mg/m ² i.v. 22. kuni 25. ja 29. kuni 32. päeval.
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h) 1. ja 15. päeval; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 20. päeval.
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 5. päeval; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 5. päeval
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v. 1. kuni 3. ja 15. kuni 16. päeval, VCR 2 mg koguannus i.v. 1., 8., 15. ja 22. päeval, CP 750 mg/m ² i.v. 1. ja 8. päeval, prednisoon 60 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 7. ja 15. kuni 21. päeval, IDA 9 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 28. päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval, Ara-C 40 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval, metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt 1., 8., 15. ja 22. päeval.
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h) 1. kuni 4. päeval; mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. 3. kuni 5. päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1. päeval, metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt 1. päeval.
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, CP 200 mg/m ² i.v. 3...5

	päeval, MTX 15 mg intratekaalselt 1. päeval.
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, VCR 2 mg i.v. 6., 13. ja 20. päeval, daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v. 6. kuni 7. ja 13. kuni 14. päeval.
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h) 26. ja 46. päeval, Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h) 28. kuni 31., 35. kuni 38. ja 42. kuni 45. päeval, 6-MP 60 mg/m ² suukaudselt 26. kuni 46. päeval.
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval, vindesiin 3 mg/m ² i.v. 1. päeval, MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval, etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) 4. kuni 5. päeval, Ara-C 2 × 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 5. päeval.
Uuring AJP01	
Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h) 1. päeval; daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h) 1. kuni 3. päeval, vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v. 1., 8., 15. ja 21. päeval, prednisoloon 60 mg/m ² päevas suukaudselt.
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga keemiaravi: kemoteraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h) 2. kuni 3. päeval, kokku 4 tsükli.
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v. 1. päeval, prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt 1. kuni 5. päeval.
Uuring AUS01	
Induktsioon-konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD raviskeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h) 1. kuni 3. päeval, vinkristiin 2 mg i.v. 4. ja 11. päeval, doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h) 4. päeval, DEX 40 mg päevas 1. kuni 4. ja 11. kuni 14. päeval, vaheldumisi MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) 1. päeval, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h) 2. kuni 3. päeval (kokku 8 tsükli).
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. kord kuus 13 kuu jooksul, prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeval kuus 13 kuu jooksul.
Kõik raviskeemid sisaldavad steroidide manustamist KNS-i profülaktikaks.	
Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfamiid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne	

Lapsed: Uuringusse I2301 (avatud, multitsentriline, järjestikuline kohort, mitterandomiseeritud III faasi uuring) kaasati kokku 93 Ph+ALL-ga last, täiskasvanut ja noorukit (vanuses 1 kuni 22 aastat), keda raviti imatiniibiga (340 mg/m²/ööpäevas) induktsioonravi järgselt kombinatsioonis intensiivse kemoteraapiaga. Imatiniibi manustati vahelduvalt 1 kuni 5 kohordile tõusva kestvusega ja varasema ravi alustamisega kohortide vahel; 1. kohort sai madalaimat ja 5 kohort sai kõrgeimat imatiniibi kogust (pikima kestvusega päevades imatiniibi igapäevane annustamine esimese kemoteraapia kuuri ajal). Igapäevane imatiniibi manustamine varases ravifaasis kombinatsioonis kemoteraapiaga 5. kohordi patsientidel (n=50) parandas 4 aasta juhtumivaba elulemust (EFS) võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga (n=120), kes said standardset kemoteraapiat ilma samaaegse imatiniibita (69,6% vs 31,6% vastavalt). Eeldatav 4 aasta elulemus 5 kohordi patsientidel oli 83,6% vs 44,8% kontrollgrupis. 20-l patsiendil 50-st (40%) 5 kohordi patsientidest teostati hematopoeetiline tüvirakkude siirdamine.

Tabel 5 Kemoterapia raviskeem kasutamisel kombinatsioonis imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonravi 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1...5 Ifosfamiid (1.8 g/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m ² /annus q3h, x 8/ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 6...15 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse IT Metotreksaat (vanusele kohandatud): ainult päeval 1 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 8, 15
Konsolidatsioonravi 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päeval 1 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päeval 1 ARA-C (3 g/m ² /annus q 12 h x 4, IV): päevadel 2 ja 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse
Reinduktsioonravi 1 (3 nädalat)	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 8, ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäevane boolus, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): päeval 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivravi 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): päeval 44
Reinduktsioonravi 2 (3 nädalat)	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäevane boolus, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): päeval 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivravi 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii:päevadel 2, 3, 16, ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): päeval 44

Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 1...4	MTX (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päeval 1 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii:päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 8...28 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 MESNA IV päevadel 29...33 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 5	Kraniaalkiiritus (Ainult rühm 5) 12 Gy 8 fraktsioonina kõigil patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 6...12	VCR (1.5 mg/m ² /ööpäevas, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäevas, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädalas, PO): päevadel 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

Retsidiveeruv/refraktaarne Ph+ ALL. Kui imatiniibi kasutati monoterapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-iga patsientidel, saavutasid 411 uuritud 53 patsienti hematoloogilise ravivastuse 30% (9% täielik ravivastus) ja 23% olulise tsütogeneetilise ravivastuse. (Tuleb märkida, et 411 patsiendist 353 said ravi laiendatud juurdepääsuprogrammi alusel ilma, et oleks kogutud esmase ravivastuse andmeid). 411 retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL-iga patsiendi seas jäi keskmine haiguse progresseerumiseni kulunud aeg vahemikku 2,6...3,1 kuud ja keskmine üldine elulemus 401 uuritud patsiendi seas oli 4,9...9 kuud. Andmed olid samad täiendavas analüüsis, mis hõlmas patsiente vanuses 55 aastat ja vanemad.

MDS/MPD kliinilised uuringud

Imatiniibi kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollitud uuringuid ei ole. Avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL-i, Kit või PDGFR-i valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales seitse MDS/MPD-ga patsienti, keda raviti imatiniibi annusega 400 mg ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsiendist kolm saavutasid andmete analüüsi ajaks hematoloogilise ravivastuse (2 täieliku ja 1 osalise). Patsientide vanus oli 20...72 aastat. Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid

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

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

HES/KEL-i kliinilised uuringud

Tehtud on üks avatud mitmekeskuseline II faasi kliiniline uuring (uuring B2225) hindamaks imatiniibi patsientide mitmekesisel populatsioonis, kellel esineb eluohtlik haigus, mis on seotud Abl, Kit või PDGFR proteiini türosiinkinaasiga. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL-iga patsienti imatiniibiga annuses 100 mg kuni 1000 mg ööpäevas. Lisaks sellele on 35 publikatsioonis teateid 162 HES/KEL-iga patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117 patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivse HES-iga patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsel patsiendil saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis kuid (vahemik teatamise ajal ulatus ühest kuust kuni rohkem kui 44 kuuni). Hiljutistes publikatsioonides on teateid, et nendest 65 patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsete, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsete ja seedetrakti häirete osas.

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

Kliinilised mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-i uuringud

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

Esmane tulemusnäitaja põhines objektiivsel ravivastusel. Kasvajad pidid olema mõõdetavad vähemalt haiguse ühe paikme osas ning vastuse iseloomustus põhines *Southwestern Oncology Groupi* (SWOG)

kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

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

Kahe annustamisrühma vahel puudusid erinevused. Oluline hulk patsiente, kellel vaheanalüüsi tegemise ajal oli haigus stabiilne, saavutasid osalise ravivastuse pikema ravi jooksul (keskmine jälgimisaeg 31 kuud). Keskmine aeg ravivastuse saavutamiseni oli 13 nädalat (95% CI 12...23). Keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni nendel, kes saavutasid ravivastuse oli 122 nädalat (95% CI 106...147), uuringu üldpopulatsioonis oli see 84 nädalat (95% CI 71...109). Keskmist elulemuse taset ei saavutatud. Pärast 36-kuulist jälgimist oli Kaplan-Meieri hinnangufunktsioon 68%..

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

GIST-i adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

Esmase GIST-i operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: tuumori suurus, mitootiline indeks, tuumori lokaliseerimine. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 7 on toodud alarühma analüüside tulemused NIH-i (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide

riiklik tervishoiuinstituut) ja AFIP-i (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude patoloogiainstituut) riski klassifikatsiooni kohaselt. Kasu ei täheldatud ei väikese ega ka väga väikese riski rühmas. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

Tabel 7. Z9001 uuringu retsidiivivaba elulemuse analüüsi kokkuvõte NIH-i ja AFIP-i riski klassifikatsiooni põhjal

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

* Täielik järelkontrolli periood; NE – ei ole hinnatav.

Teises mitmekeskuselises, avatud III faasi uuringus (SSG XVIII/AIO) võrreldi imatiniibi 400 mg ööpäevas 12-kuulist ravi ja 36-kuulist ravi patsientidel, kellel oli kirurgiliselt teostatud GIST-i osaline lõikus ja üks järgnevaist: kasvaja läbimõõt > 5 cm ja mitootiline lugem > 5/50 tugeva suurenduse vaateväljas (HPF); või kasvaja läbimõõt > 10 cm ja ükskõik milline mitootiline lugem või ükskõik millise suurusega kasvaja koos mitootilise lugemiga > 10/50 HPF või kasvaja, mis on levinud peritoneaalõnde. Uuringus osalemiseks andsid nõusoleku ja randomiseeriti 397 patsienti (199 patsienti 12-kuulises rühmas ja 198 patsienti 36-kuulises rühmas), mediaanvanus oli 61 aastat (vahemikus 22 kuni 84 aastat). Jälgimisaja mediaan oli 54 kuud (randomiseerimisest kuni uuringu lõpuni), kogu jälgimise aeg oli 83 kuud esimese patsiendi randomiseerimisest kuni uuringu lõpuni.

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

Kolmkümmend kuus (36) kuud ravi imatiniibiga pikendas oluliselt RVE-d võrreldes 12-kuulise imatiniibraviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 (0,32, 0,65), $p < 0,0001$) (tabel 8, joonis 1).

Lisaks pikendas 36-kuuline imatiniibravi oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise imatiniibraviga [HR = 0,45 (0,22, 0,89), $p = 0,0187$] (tabel 8, joonis 2).

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

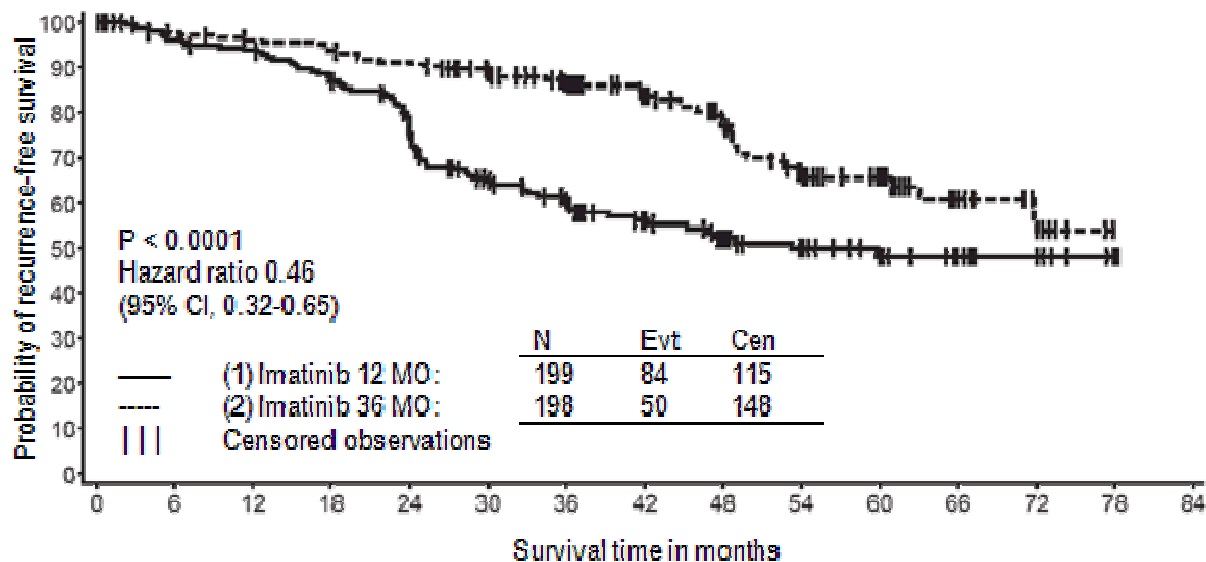
Surmade koguarv 12-kuulise ravi rühmas oli 25 ja 36-kuulise ravi rühmas 12.

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

Tabel 8. 12-kuuline ja 36-kuuline ravi imatiniibiga (uuring SSGXVIII/AIO)

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

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

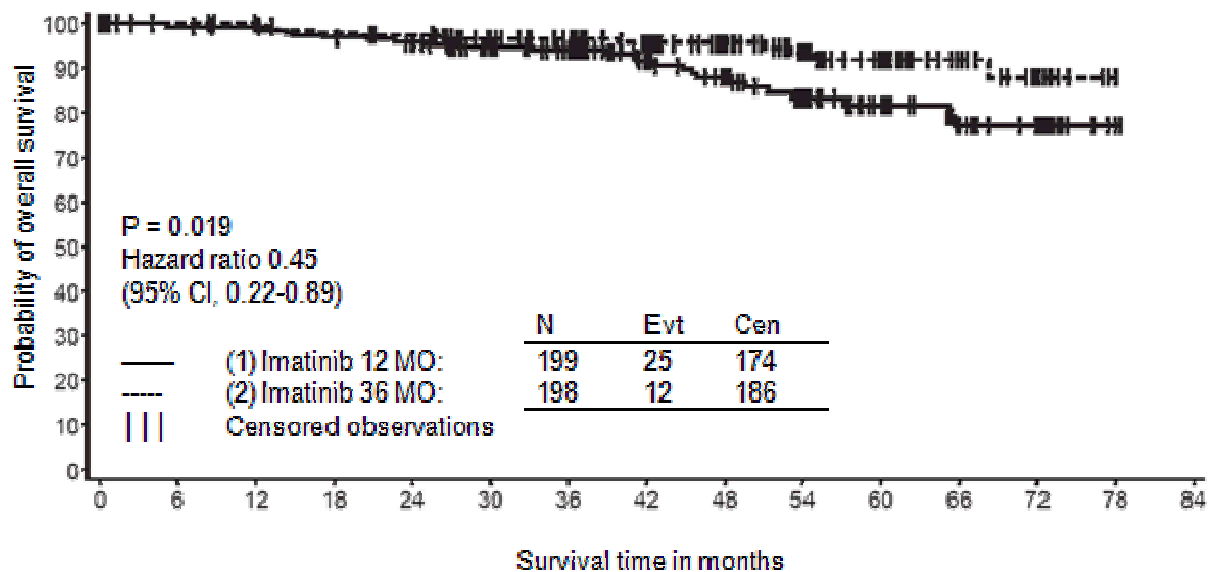


Riskirühm: sündmused

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2

(2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:2 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0

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



Riskirühm: sündmused

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

c-Kit-positiivse GIST-iga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Seitsmes publikatsioonis kirjeldati 17 GIST-iga (Kit ja PDGFR-i geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8...18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui ka metastaaside ravi korral annuses 300...800 mg ööpäevas. Enamikul pediaatrilistest GIST-iga patsientidest puudusid c-Kit või PDGFR-i mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

Kliinilised PDFS-i uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 PDFS-iga (*dermatofibrosarcoma protuberans*) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFS-iga patsiendid olid vanuses 23...75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse resektsooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFS-iga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Efektiivsuse põhinäitaja oli objektiivne ravivastus. Kaheteistkümnest uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest imatiniibiga ravitud PDFS-iga patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) imatiniibi ööpäevas. Viiel patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)(q22;q13) või selle geeniprodukt esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

PDFS-i diagnoosiga lastel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kolmes publikatsioonis kirjeldati viit PDFS-iga ja PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400...520 mg/m² ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati osaline ja/või täielik ravivastus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imatiniibi farmakokineetika

Imatiniibi farmakokineetikat on hinnatud annuste vahemikus 25 kuni 1000 mg. Vereplasma farmakokineetilisi profile analüüsiti 1. päeval ja kas 7. päeval või 28. päeval, milleks oli plasmas saavutatud tasakaalukontsentratsioon.

Imendumine

Imatiniibi keskmine absoluutne biosaadavus on 98%. Pärast suukaudset manustamist esinesid imatiniibi plasma AUC tasemetes suured patsientidevahelised erinevused. Rasvarikka toiduga manustamisel vähenes imatiniibi imendumiskiirus minimaalselt ($C_{\max}$ vähenes 11% ja $t_{\max}$ pikenes 1,5 tundi), AUC langes veidi (7,4%) võrreldes manustamisel tühja kõhuga seisundiga. Varasema seedetrakti operatsiooni mõju ravimi imendumisele ei ole uuritud.

Jaotumine

In vitro katsete põhjal seondus imatiniib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures plasmavalkudega ligikaudu 95% ulatuses, seondudes peamiselt albumiini ja happelise alfa glükoproteiiniga ning vähesel määral lipoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Peamine ringlev metaboliit on inimestel N-demetüleeritud piperasiinderivaat, millel on *in vitro* toimeainega sarnane aktiivsus. Ilmnes, et selle metaboliidi plasma AUC moodustas ainult 16% imatiniibi AUC-st. N-demetüleeritud metaboliidi seondumine plasmavalkudega sarnaneb toimeaine seondumisele.

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid ligikaudu 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ($AUC_{(0-48h)}$). Ülejäänud tsirkuleeriva radioaktiivsuse andsid mitmed vähemolulised metaboliidid.

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

Ilmnes, et imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureerivaks inhibiitoriks. Ki väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatiniibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid patsientidel on 2...4 mikromol/l, seega on võimalik samaaegselt manustatavate ravimite CYP2D6 ja/või CYP3A4/5 vahendusel toimuva metabolismi pärssimine. Imatiniib ei sekkunud 5-fluorouratsiili biotransformatsiooni, kuid pärssis paklitakseeli metabolismi CYP2C8 ($K_i = 34,7$ mikromol) konkureeriva inhibeerimise teel. See K_i väärtus on siiski oluliselt kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon patsientide plasmas, millest tulenevalt ei ole koostoimed imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga ootuspärased.

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli $t_{1/2}$ pärast suukaudset manustamist ligikaudu 18 tundi, mis lubab oletada, et üks kord ööpäevas manustamine on asjakohane. Imatiniibi manustamise korral annuste vahemikus 25...1000 mg suurenes keskmine AUC annuse suurendamisel lineaarselt ja annusega proportsionaalselt. Korduval annustamisel imatiniibi kineetika ei muutunud ja kumuleerumine oli tasakaalukontsentratsiooni puhul annustamisega üks kord ööpäevas 1,5...2,5-kordne.

Farmakokineetika seedetrakti stromaalse tuumoriga (GIST) patsientidel

GIST patsientidel oli tasakaalukontsentratsiooni ekspositsioon 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse (400 mg ööpäevas) kasutamise korral. GIST patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm muutujat (albumiin, leukotsüütide hulk ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide hulga suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Need seosed ei olnud siiski piisavalt väljendunud, et õigustada annuse kohandamist. Selles patsientide populatsioonis võib maksametastaaside tagajärjel tekkida maksapuudulikkus ja

metabolismi vähenemine.

Populatsiooni farmakokineetika

KML patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on vanuse mõju jaotusruumalale väike (suurenemine 12% üle 65-aastastel patsientidel). Seda muutust ei peeta kliiniliselt olulisteks. Kehakaalu mõju imatiniibi kliirensile on selline, et 50 kg kaaluva patsiendi puhul on keskmine kliirens eeldatavalt 8,5 l/h, samas kui 100 kg kaaluval patsiendil suureneb kliirens kuni 11,8 l/h. Neid muutusi ei peeta piisavaks, et õigustada annuse kohandamist vastavalt kehakaalule. Sugu ei mõjuta imatiniibi kineetikat.

Farmakokineetika lastel

Sarnaselt täiskasvanud patsientidele, imendus imatiniib nii I kui II faasi uuringutes pärast suukaudset manustamist kiiresti ka lastel. Lastel saavutati annustega 260 ja 340 mg/m²/ööpäevas samasugune ekspositsioon nagu vastavalt 400 mg ja 600 mg annustega täiskasvanutel. Annusega 340 mg/m²/ööpäevas tehtud AUC₍₀₋₂₄₎ võrdlusest 8. ja 1. päeval ilmnes korduva üks kord ööpäevas manustamise korral 1,7-kordne kumulatsioon.

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

Organite funktsioonihäired

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

Kuigi farmakokineetiliste uuringute tulemustest selgus, et eksisteerivad olulised patsientidevahelised erinevused, ei suurenenud imatiniibi keskmine ekspositsioon erineva raskusastmega maksafunktsiooni häirega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Imatiniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati rottidel, koertel, ahvidel ja küülikutel.

Korduva annustamisega toksilisuse uuringutes ilmnemise rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõduka raskusega hematoloogilised muutused ning rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlema liigi puhul täheldati kerget kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini sisalduse kerget langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. 2 nädalat ravi saanud koertel täheldati rasket toksilist toimet maksale, mis väljendus maksaensüümide aktiivsuse tõusu, hepatotsellulaarse nekroosi, sapiteede nekroosi ja sapiteede hüperplaasiana.

Kaks nädalat ravi saanud ahvidel ilmnemise toksiline toime neerudele, mis väljendus koldelise mineralisatsiooni ning neerutuubulite laienemise ja tubulaarse nekroosina. Mitmetel loomadel nimetatutest täheldati vere urea (BUN) ja kreatiniini tõusu. Rottidel täheldati 13-nädalases uuringus

annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasiat, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases ahvidega tehtud uuringus ei tuvastatud täheldatavate kõrvaltoimeteta taset (*no observed adverse effect level*, NOAEL) madalaima annusega 15 mg/kg, mis on ligikaudu üks kolmandik maksimaalsest soovitatavast 800 mg annusest inimeste jaoks, arvestades kehapindala. Ravi tagajärjel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olnud malaariainfektsioonid.

Imatiniibi ei peetud *in vitro* bakteriaalsete rakkude testi (Amesi testi), *in vitro* imetajate rakkude testi (hiire lümfoom) ja *in vivo* roti mikrotuumade testi põhjal genotoksiliseks. Imatiniib avaldas *in vitro* imetajate rakkude testis (Hiina hamstri munasari) metaboolse aktivatsiooni tingimustes genotoksilist toimet klastogeensuse (kromosoomi aberratsioon). Kaks tootmisprotsessi vaheprodukti, mida leidub ka lõpptootes, on vastavalt Amesile testile mutageensed. Üks nimetatud vaheproduktidest andis positiivse tulemuse ka hiire lümfoomi testis.

Fertiilsuse uuringus manustati isastele rottidele ravimit 70 päeva jooksul enne paaritumist - nende testiste ja munandimanuste kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid 60 mg/kg annuse kasutamisel, mis vastab keha pindala aluseks võttes ligikaudu maksimaalsele kliinilisele annusele 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenud ≤ 20 mg/kg annuste kasutamisel. Koertel täheldati samuti kergelt kuni mõõdukat spermatogeneesi vähenemist ≥ 30 mg/kg suukaudsete annuste kasutamisel. Kui emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, siis toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenud. 60 mg/kg annuse kasutamise korral tekkis emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kaotus ning elusloodete arvu vähenemine. Seda ei täheldatud ≤ 20 mg/kg annuste kasutamisel.

Rottidega tehtud suukaudse manustamise pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, kus ravimit manustati annusena 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annusega keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning veidi vähenes nende pesakondade arv, kes saavutasid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumid. F₁ järglaste fertiilsus ei muutunud, samas kui 45 mg/kg ööpäevase annuse kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Täheldatava toimeteta tase (*no observed effect level*, NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast 800 mg annusest).

Organogeneesi ajal manustatuna avaldas imatiniib rottidele teratogeenset toimet ≥ 100 mg/kg annuste korral, mis on kehapindala aluseks võttes ligikaudu võrdne maksimaalse kliinilise 800 mg ööpäevase annusega. Teratogeensete toimete hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenemine ja parietaalsete luude puudumine. Selliseid toimeid ei täheldatud ≤ 30 mg/kg annuste kasutamisel.

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

Rottidega tehtud 2-aastasest kartsinogeensuse uuringus kaasnes imatiniibi 15, 30 ja 60 mg/kg ööpäevaste annustega statistiliselt oluline eluea vähenemine isasloomadel annusega 60 mg/kg/ööpäevas ja emasloomadel annusega ≥ 30 mg/kg/ööpäevas. Histopatoloogilises uuringus tuvastati peamiste surmapõhjustena kardiomiopaatia (mõlemast soost loomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja prepuutsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid

olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoriaalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnäärmed, neerupealised ja mao mitteglandulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoriaalnäärmete papilloome/kartsinoome leiti 30 mg/kg ja suuremate ööpäevaste annuste puhul, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimestel vastavalt 400 mg ööpäevase annuse või 800 mg ööpäevase annuse kasutamisel ja vastab lastel 0,4 kordsele ööpäevasele ekspositsioonile (AUC põhjal) 340 mg/m² ööpäevase annuse kasutamisel. Tähtsatava toimetase tase (NOEL) oli 15 mg/kg/ööpäevas. Neeru adenoomi/kartsinoomi, kusepõie ja ureetra papilloomi, peensoole adenokartsinoomi, kõrvalkilpnäärme adenoomi, neerupealise hea- ja pahaloomulisi medullaarseid kasvaja ja mao mitteglandulaarse osa papilloomi/kartsinoomi leiti 60 mg/kg annuste kasutamise puhul, mis vastab ligikaudu 1,7- või 1-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimestel vastavalt 400 mg ööpäevase annuse või 800 mg ööpäevase annuse kasutamisel ja vastab lastel 1,2 kordsele ööpäevasele ekspositsioonile (AUC põhjal) 340 mg/m² ööpäevase annuse kasutamisel. Tähtsatava toimetase tase (NOEL) oli 30 mg/kg/ööpäevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensuse uuringu leidude mehhanism ja tähendus inimeste jaoks ei ole veel selge.

Varasemates prekliinilistes uuringutes täheldamata mitte-neoplastilised muutused esinesid kardiovaskulaarsüsteemis, pankreases, endokriinsetes organites ja hammastes. Kõige olulisemate leidude hulka kuulusid kardiaalne hüpertroofia ja dilatatsioon, mis põhjustasid osadel katseloomadel südamepuudulikkust.

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnoahtu põhjasettes elutsevatele organismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüültselluloos

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Krospovidoon (A-tüüp)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Polü(vinüülalkohol)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Blisterpakend (PVC/PVDC//Alu foolium või PVC/PE/PVDC//Alu foolium): 20, 30, 60, 90, 120 ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

400 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Blisterpakend (PVC/PVDC//Alu foolium või PVC/PE/PVDC//Alu foolium): 10, 30, 60 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Krka, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

100 mg: 809513

400 mg: 809613

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 04.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015