

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib ratiopharm 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Imatinib ratiopharm 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

#### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

100 mg:n kalvopäällysteiset Imatinib ratiopharm -tabletit ovat tummankeltaisia tai rusehtavan oransseja, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on jakourre. Tableteissa on kaiverrukset ”IT” ja ”1” jakourteen molemmin puolin.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

#### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

400 mg:n kalvopäällysteiset Imatinib ratiopharm -tabletit ovat tummankeltaisia tai rusehtavan oransseja, pitkänomaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on jakourre. Tableteissa on kaiverrukset ”IT” ja ”4” jakourteen molemmin puolin.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Imatinib ratiopharm on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL) -positiivista (Ph+) kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavien aikuis- ja lapsipotilaiden hoitoon, kun sairaus on vasta diagnosoitu eikä luuytimensiirron katsota soveltuvan ensisijaiseksi hoidoksi.
- Philadelphia-kromosomiposiitivista kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuis- ja lapsipotilaidenhoitoon, kun sairaus on kroonisessa vaiheessa ja alfa-interferonihoito on epäonnistunut tai kun sairaus on blastikriisivaiheessa tai akseleeraatiivaiheessa.
- aikuis- ja lapsipotilaiden vasta diagnosoidun Philadelphia-kromosomiposiitiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL) hoitoon kemoterapian osana.
- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.

- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihäntäkasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.
- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFR $\alpha$ :n uudelleenjärjestäytymistä.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib ratiopharm on tarkoitettu:

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt hematologisten syöpien hoitoon.

### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

Jos annos on vähintään 400 mg (ks. annostussuosituksot jäljempänä), voidaan käyttää 400 mg:n tabletteja.

### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

Jos annos on muu kuin 400 mg tai 800 mg (ks. annossuosituksot jäljempänä), voidaan käyttää 100 mg:n tabletteja.

Lääkärin määräämä annos otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä ison vesilasillisen kera, jotta ruoansulatuskanavan ärtymisriski olisi mahdollisimman pieni. 400 mg:n ja 600 mg:n annokset otetaan kerran vuorokaudessa, mutta 800 mg:n annos jaetaan kahtia siten, että potilas ottaa 400 mg aamulla ja 400 mg illalla.

Jos potilas ei pysty nielemään tabletteja, ne voidaan liuottaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua. Annokseen sisältyvä määrä tabletteja sekoitetaan lusikalla sopivaan nestemäärään (noin 50 ml nestettä yhtä 100 mg:n tablettia kohti ja noin 200 ml nestettä yhtä 400 mg:n tablettia kohti). Liuos on nieltävä heti, kun tabletit ovat lienneet kokonaan.

### Annostus aikuispotilaiden KML:n hoidossa

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

Akseleraatiovaiheessa oleville aikuispotilaille suositeltu Imatinib ratiopharm-annos on 600 mg/vrk. KML on akseleraatiovaiheessa, mikäli jokin seuraavista edellytyksistä täyttyy: veressä tai luuytimessä on blasteja  $\geq$  15 % mutta < 30 %, veressä tai luuytimessä on  $\geq$  30 % blasteja ja promyelosyyttejä

yhteensä (olettaen että blasteja < 30 %), perifeerisessä veressä on basofiilejä  $\geq 20\%$ , verihiutaleita on (ei hoidosta johtuen)  $< 100 \times 10^9/l$ .

Imatinib ratiopharmin suositusannos aikuispotilaan blastikriisivaiheessa on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on  $\geq 30\%$  blasteja tai sairaus on luuytimen ulkopuolinen, ei kuitenkaan splenohepatomegalia.

Hoidon kesto: Kliinisissä tutkimuksissa imatinibihoitoa jatkettiin, kunnes tauti alkoi edetä. Tutkimuksissa ei ole selvitetty, miten hoidon lopettaminen vaikuttaa, jos hoito lopetetaan siinä vaiheessa kun täydellinen sytogeneettinen vaste on havaittu.

Annoksen suurentamista 400 mg:sta 600 mg:aan tai 800 mg:aan taudin kroonisessa vaiheessa tai 600 mg:sta suurimpaan annokseen 800 mg (400 mg annosteltuna kahdesti vuorokaudessa) akseleraatiovaiheessa tai blastikriisissä oleville potilaille voidaan harkita seuraavissa tilanteissa sillä edellytyksellä, että potilaalla ei ole vaikeita haittavaikutuksia eikä vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombosytopeniaa: sairaus etenee (ajankohdasta riippumatta); hematologinen vaste ei ole ollut tyydyttävä, kun hoito on kestänyt vähintään 3 kuukautta; sytogeneettistä vastetta ei ole havaittu, vaikka hoito on kestänyt yli 12 kuukautta; aiempi hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste on hävinnyt. Potilaita on seurattava huolellisesti annoksen suurentamisen jälkeen, koska suurempien annosten käyttäminen lisää haittavaikutusten ilmaantuvuutta.

#### Annostus lapsipotilaiden KML:n hoidossa

Lapsipotilaan annos määritetään kehon pinta-alan perusteella ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). KML:n kroonisen vaiheen ja pitkälle edelleen KML:n yhteydessä lapsipotilaiden suositeltu vuorokausiannos on  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Vuorokausiannos voidaan antaa lapselle joko yhdellä kertaa tai se voidaan jakaa kahtia, jolloin puolet annoksesta annetaan aamulla ja puolet illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu pieneen lapsipotilaiden joukkoon (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Valmisteen käytöstä ei ole kokemusta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa.

Lapsen annoksen suurentamista annoksesta  $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$  annokseen  $570 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{vrk}$  (ei kuitenkaan yli  $800 \text{ mg}/\text{vrk}$ ) voidaan harkita seuraavissa tilanteissa sillä edellytyksellä, että lapsella ei ole vaikeita haittavaikutuksia eikä vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombosytopeniaa: sairaus etenee (ajankohdasta riippumatta); hematologinen vaste ei ole ollut tyydyttävä, kun hoito on kestänyt vähintään 3 kuukautta; sytogeneettistä vastetta ei ole havaittu, vaikka hoito on kestänyt yli 12 kuukautta; aiempi hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste on hävinnyt. Potilaita on seurattava huolellisesti annoksen suurentamisen jälkeen, koska suurempien annosten käyttäminen lisää haittavaikutusten ilmaantuvuutta.

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

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

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

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

Annostus lapsipotilaille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

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

Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)  
Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Imatinib ratiopharm -annos on 400 mg/vrk.

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

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

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

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)

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

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

*Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

Jos imatinibin käytön yhteydessä ilmenee vaikea haittavaikutus, joka ei ole hematologinen, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoitoa voidaan jatkaa haitan alkuperäiseen vaikeusasteeseen nähden sopivalla tavalla.

Jos bilirubiiniarvo suurenee > 3-kertaiseksi normaalin viitevälin ylärajaan nähden tai jos maksan transaminaasiarvot suurenevat > 5-kertaisiksi normaalin viitevälin ylärajaan nähden, imatinibihoito on keskeytettävä, kunnes bilirubiiniarvo on pienentynyt < 1,5-kertaiseksi ja transaminaasiarvot < 2,5-kertaisiksi normaalin viitevälin ylärajaan nähden. Tämän jälkeen imatinibihoitoa voidaan jatkaa aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan ja lasten vuorokausiannos annoksesta  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  annokseen  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ .

*Hematologiset haittavaikutukset*

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan seuraavan taulukon mukaisesti vaikean neutropenian ja trombosytopenian yhteydessä.

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ja/tai trombosyyttiarvo < $50 \times 10^9/\text{l}$	1. Imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ja trombosyyttiarvo $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ . 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).
-------------------------------	--	---

<p>Kroonisen myeloisen leukemian krooninen vaihe, MDS/MPD (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)</p>	<p>ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiarvo &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa hättävää vaikutusta).</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg:n annoksella.</li> </ol>
<p>Lasten KML:n krooninen vaihe (annos 340 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiarvo &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Hoitoa jatketaan samalla imatinibiannoksella, jota käytettiin ennen vaikeaa hättävää vaikutusta.</li> <li>3. Jos ANC pienenee uudelleen &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiarvo pienenee &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan 1. kohta ja jatketaan imatinibihoitoa pienennetyllä annoksella 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
<p>Kroonisen myeloisen leukemian akseleeraatiovaihe, blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)</p>	<p><sup>a</sup> ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiarvo &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li> <li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan.</li> <li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan.</li> <li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.</li> </ol>

Lasten KML:n akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyyttiäri < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tarkastetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).</li> <li>2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg:aan/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annosta pienennetään edelleen 200 mg:aan/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä edelleenkään liity leukemiaan, imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiäri ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, minkä jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Dermatofibrosarcoma protuberans (aloitusannos 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l ja/tai trombosyyttiäri < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiäri ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg.</li> <li>3. Jos ANC palaa tasolle &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttiäri tasolle &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.</li> </ol>
<p>ANC = absoluuttinen neutrofiiliäri  <sup>a</sup> silloin kun hoito on kestänyt vähintään yhden kuukauden</p>		

### Erityisryhmät

*Pediatriset potilaat:* Valmisteen käytöstä ei ole kokemusta alle 2-vuotiaiden lasten KML:n hoidossa eikä alle 1-vuotiaiden Ph+ ALL:n hoidossa (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä / myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans ja hypereosinofiilinen oireyhtymä / krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin vähän kokemusta.

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

*Maksan vajaatoiminta:* Imatinibi metaboloituu pääosin maksassa. Jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, on käytettävä pienintä suositeltua annosta 400 mg/vrk. Jos potilas ei siedä annosta, sitä voidaan pienentää (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan toimintahäiriöiden luokittelu:

Maksan toimintahäiriö	Maksan toimintakoearvot
Lievä	Kokonaisbilirubiini: 1,5 x ULN ASAT: > ULN (voi olla normaali tai alle viitevälin ylärajan, jos kokonaisbilirubiini on yli ylärajan)
Keskivaikea	Kokonaisbilirubiini: > 1,5–3,0 x ULN ASAT: mikä tahansa arvo
Vaikea	Kokonaisbilirubiini: > 3–10 x ULN ASAT: mikä tahansa arvo

ULN = sairaalakohtainen viitevälin yläraja

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

*Munuaisten vajaatoiminta:* Jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö tai hän tarvitsee dialyysia, aloitusannoksen on oltava pienin suositeltu annos eli 400 mg/vrk. Tällöin varovaisuus on kuitenkin suositeltavaa. Jos potilas ei siedä annosta, sitä voidaan pienentää. Annosta voidaan suurentaa, jos potilas sietää annoksen mutta se ei ole riittävän tehokas (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa. Varovaisuus on tarpeen, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti seuraavien valmisteiden kanssa: proteaasin estäjät; atsoli-sienilääkkeet; tietyt makrolidit; CYP3A4:n substraatit, joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. siklosporiini, pimotsidi, takrolimuusi, sirolimuusi, ergotamiini, diergotamiini, fentanyl, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli, kinidiini) sekä varfariini ja muut kumariinijohdokset (ks. kohta 4.5).

Imatinibialtistus voi pienentyä merkittävästi ja hoidon epäonnistumisen riski voi suurentua, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n indusorien kanssa (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali ja *Hypericum perforatum* eli mäkikuisma). Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusorien ja imatinibin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kliinisiä kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat imatinibihoidon aikana saaneet levotyroksiinikorvaushoitoa kilpirauhasen poiston vuoksi (ks. kohta 4.5). Näiden potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava tarkoin.

#### Maksatoksisuus

Imatinibi metaboloituu pääosin maksassa, ja vain 13 % erittyy munuaisten kautta. Jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (lievä, keskivaikea tai vaikea), perifeeristä verenkuvaa ja maksa-arvoja on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). On huomioitava, että GIST-potilailla saattaa olla maksan metastaaseja, mikä voi johtaa maksan vajaatoimintaan.



Imatinibin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen maksavauriotapauksia, mm. maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia. Kun imatinibia on käytetty suurten solunsalpaaja-annosten yhteydessä, vakavien maksahaittojen on todettu lisääntyvän. Maksan toimintaa on seurattava huolellisesti, jos imatinibia käytetään sellaisten solunsalpaajien kanssa, joihin tiedetään liittyvän maksan toimintahäiriöitä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Nesteen kertyminen elimistöön

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

#### Sydänsairaus

Jos potilaalla on sydänsairaus tai sydämen vajaatoiminnan riskitekijöitä tai jos hänellä on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa, häntä tulee seurata huolellisesti. Jos potilaalla on sydämen tai munuaisten vajaatoimintaan viittaavia oireita, hänen tilansa tulee arvioida ja hoitaa.

Yksittäistapauksissa on ilmennyt kardiogeenista sokkia ja vasemman kammion toimintahäiriöitä, jotka ovat liittyneet HES-solujen degranulaatioon imatinibihoiton aloituksen yhteydessä, kun potilaalla on ollut hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja sydänlihakseen on muodostunut piileviä eosinofiilisiä kertymiä. Tilan on ilmoitettu menneen ohi, kun potilaille on annettu systeemisiä steroideja, verenkiertoa on tuettu ja imatinibihoito on väliaikaisesti keskeytetty. Imatinibihoiton yhteydessä on melko harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu esiintyneen sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia, joten imatinibihoiton hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on hypereosinofiilinen oireyhtymä tai krooninen eosinofiilinen leukemia.

Myelodysplastisten/myeloproliferatiivisten sairauksien ja PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymisen yhteydessä saattaa esiintyä suuria eosinofiilipitoisuuksia. Siksi kardiologin tutkimusta, sydämen ultraäänitutkimusta ja seerumin troponiinin määrittystä on harkittava ennen imatinibihoiton aloittamista, jos potilaalla on hypereosinofiilinen oireyhtymä / krooninen eosinofiilinen leukemia tai myelodysplastinen oireyhtymä / myeloproliferatiivinen sairaus, johon liittyy suuria eosinofiilipitoisuuksia. Jos tutkimustuloksissa on poikkeavuuksia, kardiologin voi olla syytä seurata potilaan tilaa, ja systeemisten steroidien antamista estohoitona (1–2 mg/kg) imatinibihoiton ensimmäisten 1–2 viikon ajan on harkittava.

#### Maha-suolikanavan verenvuoto

Maha-suolikanavan verenvuotoa ja kasvaimen verenvuotoa ilmoitettiin esiintyneen GIST-tutkimuksessa, johon osallistuneiden potilaiden kasvainta ei voitu leikata ja/tai kasvain oli metastasoitunut (ks. kohta 4.8). Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (esim. kasvaimen koko tai sijainti tai veren hyytymishäiriö), jotka lisäävät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja verenvuototaipumus kuuluvat GIST:n taudinkuvaan, näitä potilaita on seurattava säännöllisesti verenvuotojen varalta ja vuotojen hoitoon on varauduttava osana tavanomaista hoitoa.

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

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Kliinisesti merkittävän nestehukan ja suuren virtsahappopitoisuuden hoitaminen on suositeltavaa ennen imatinibihoidon aloittamista, koska tuumorilyysioireyhtymän (TLS) ilmeneminen on mahdollista (ks. kohta 4.8).

### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

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

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

### Fototoksisuus

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

### Tromboottinen mikroangiopatia

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

### Laboratoriokokeet

Täydellinen verenkuva on määritettävä säännöllisesti imatinibihoidon aikana. Kroonista myeloista leukemiaa sairastavien potilaiden imatinibihoidon liittynyt neutropeniaa ja trombositopeniaa. Näiden sytopenioiden esiintyminen liittyy kuitenkin todennäköisesti taudin vaiheeseen, ja ne olivat yleisempiä KML:n akseleraatiovaiheen ja blastikriisin aikana kuin kroonisen vaiheen aikana. Imatinibihoidon voidaan tarvittaessa keskeyttää tai annosta pienentää kohdan 4.2 suositusten mukaan.

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

Plasmasta mitattu imatinibialtistus vaikuttaa olevan tavallista suurempi, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että imatinibia sitovan happaman alfa-1-glykoproteiinin (AGP) pitoisuus plasmassa on tällöin suurentunut. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on käytettävä pienintä mahdollista aloitusannosta. Varovaisuus on tarpeen, kun hoidetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Jos potilas ei siedä annosta, sitä voidaan pienentää (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Imatinibin pitkäaikaishoitoon saattaa liittyä kliinisesti merkitsevää munuaistoiminnan heikentymistä. Munuaisten toimintaa on siksi arvioitava ennen imatinibihoidon aloittamista ja munuaistoimintaa on seurattava tarkoin hoidon aikana. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöitä. Jos munuaisten toimintahäiriöitä todetaan, on potilaalle määrättävä asianmukaiset, voimassa olevien hoito-käytäntöjen mukaiset hoitotoimet ja lääkitykset.

### Pediatriset potilaat

Imatinibia saaneiden lasten ja esimurrosikäisten kasvun on joissakin tapauksissa ilmoitettu hidastuneen. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta

riippumatta. On suositeltavaa seurata lapsipotilaiden kasvua tarkoin imatinibihoidon aikana (ks. kohta 4.8).

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

##### Lääkeaineet, jotka voivat **suurentaa** plasman imatinibipitoisuutta:

Sytokromi P450 -isoentsyymi CYP3A4:n estäjät (esim. proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, lopinaviiri + ritonaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, nelfinaviiri, bosepreviiri; atsoli-sienilääkkeet, mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli; tietyt makrolidit, kuten erytromysiini, klaritromysiini ja telitromysiini) saattavat heikentää imatinibin metaboliaa ja suurentaa sen pitoisuutta. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin imatinibia ja kerta-annos ketokonatsolia (CYP3A4:n estäjä) samanaikaisesti, imatinibialtistus suureni merkittävästi (imatinibin  $C_{\max}$ -keskiarvo suureni 26 % ja AUC-keskiarvo 40 %) Varovaisuus on tarpeen, jos imatinibia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien kanssa.

##### Lääkeaineet, jotka voivat **pienentää** plasman imatinibipitoisuutta:

Imatinibialtistus voi pienentyä merkittävästi ja hoidon epäonnistumisen riski voi suurentua, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n indusorien kanssa (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoiini, primidoni ja *Hypericum perforatum* eli mäkikuisma). Kun esihoidona annettiin useita 600 mg:n rifampisiiniannoksia ja sitten 400 mg:n kerta-annos imatinibia,  $C_{\max}$  pieneni vähintään 54 % ja  $AUC_{(0-\infty)}$  74 % verrattuna ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin. Tulokset olivat samankaltaisia, kun pahanlaatuista gliomaa sairastavat potilaat saivat samanaikaisesti imatinibihoidoa ja entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä, kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Plasmasta mitattu imatinibin AUC-arvo pieneni 73 % verrattuna niiden potilaiden arvoihin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Rifampisiinin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n indusorien ja imatinibin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

##### Lääkeaineet, joiden pitoisuus plasmassa voi muuttua imatinibin vaikutuksesta:

Imatinibi suurentaa simvastatiinin (CYP3A4:n substraatti)  $C_{\max}$ -keskiarvon kaksinkertaiseksi ja AUC-keskiarvon 3,5-kertaiseksi, mikä osoittaa imatinibin estävän CYP3A4:ää. Siksi varovaisuus on suositeltavaa, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien (esim. siklosporiinin, pimotsidin, takrolimuusin, sirolimuusin, ergotamiinin, diergotamiinin, fentanyylin, alfentanilin, terfenadiinin, bortetsomibin, dosetakselin ja kinidiinin) kanssa, joiden terapeuttinen leveys on pieni. Imatinibi saattaa suurentaa muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuutta plasmassa (esim. triatsolobentsodiatsepiinit, dihydropyridiinirakenteiset kalsiumkanavan salpaajat, tietyt HMG-CoA- reduktasin estäjät eli statiinit yms.).

Koska imatinibin käyttöön liittyy suurentunut verenvuotoriski, antikoagulanttihoitoa tarvitseville potilaille on annettava pienimolekyylisiä hepariinia tai tavallista hepariinia kumariinijohdosten, kuten varfariinin, sijaan.

Imatinibi estää *in vitro* sytokromi P450 -isoentsyymi CYP2D6:n toimintaa pitoisuuksina, jotka ovat samankaltaisia kuin CYP3A4:n toimintaan vaikuttavat pitoisuudet. Kahdesti vuorokaudessa otettu 400 mg:n imatinibiannos esti metoprololin CYP2D6-välitteistä metaboliaa, ja tällöin metoprololin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat noin 23 % (90 %:n luottamusväli [1,16–1,30]). Annoksen muuttaminen ei vaikuta olevan tarpeen, kun imatinibia annetaan samanaikaisesti CYP2D6:n substraattien kanssa. Varovaisuus on kuitenkin tarpeen, jos käytetään sellaisia CYP2D6:n substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on pieni, kuten metoprololia. Metoprololihoitoa saavien potilaiden kliinistä seuranta on harkittava.

Imatinibi estää *in vitro* parasetamolien O-glukuronidaatiota ( $K_i$ -arvo 58,5 mikromol/l). Tätä estovaikutusta ei havaittu *in vivo* 400 mg:n imatinibi- ja 1 000 mg:n parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempien imatinibi- ja parasetamoliannosten samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Siksi varovaisuus on tarpeen, jos käytetään samanaikaisesti suuria imatinibi- ja parasetamoliannoksia.

Jos potilaan kilpirauhanen on poistettu ja hän käyttää levotyroksiinia, samanaikainen imatinibihoito saattaa pienentää plasmasta mitattua levotyroksiinialtistusta (ks. kohta 4.4). Siksi varovaisuus on tarpeen. Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta.

Imatinibin ja solunsalpaajien samanaikaisesta käytöstä on kliinistä kokemusta Ph+ ALL:aa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.1), mutta imatinibin ja solunsalpaajien välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta kunnolla. Imatinibihoidon yhteydessä havaitut haittatapahtumat (eli maksatoksisuus, myelosuppressio tms.) saattavat lisääntyä, ja on ilmoitettu, että imatinibin ja L-asparaginaasin samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä maksatoksisuuden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Siksi imatinibin käyttö yhdistelmähoidossa vaatii erityistä varovaisuutta.

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

##### Raskaus

On vain vähän tietoja imatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Markkinoille tulon jälkeen imatinibihoitoa saaneilla naisilla on raportoitu keskenmenoja ja lapsilla synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei tunneta. Imatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen. Jos imatinibia käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

##### Imetys

Imatinibin kulkeutumisesta äidinmaitoon on vain vähän tietoa. Kahta imettävää naista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin, että imatinibi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat kulkeutua äidinmaitoon. Yhdeltä potilaalta määritetty äidinmaidon ja plasman imatinibipitoisuuden suhde oli 0,5 ja metaboliittipitoisuuden 0,9, mikä viittaa siihen, että metaboliittia kulkeutuu äidinmaitoon enemmän. Imatinibin ja sen metaboliitin yhteispitoisuuden sekä lasten vuorokauden aikana saaman äidinmaidon enimmäismäärän perusteella kokonaisaltistuksen oletetaan olevan pieni (n. 10 % suositellusta annoksesta). Koska pienten imatinibiannosten vaikutusta imeväiseen ei tunneta, imatinibia käyttävien naisten ei pidä imettää.

##### Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa imatinibi ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Imatinibin vaikutuksia potilaiden hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tutkittu. Jos potilas on huolissaan imatinibihoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteensä, hänen tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

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

Potilaille on kerrottava, että imatinibihoidon aikana voi ilmetä haittavaikutuksia, esim. huimausta, näön hämärtymistä ja uneliaisuutta. Siksi varovaisuus on suositeltavaa autolla ajon ja koneiden käytön aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Pitkälle edennyttä syöpää sairastavilla potilailla voi olla useita muita sairauksia, ja syövän sekä näiden muiden sairauksien moninaiset oireet, eteneminen ja lääkitykset vaikeuttavat haittavaikutusten syysuhteen arviointia.

Kliinisissä KML-tutkimuksissa lääkkeen käytön lopetti lääkkeisiin liittyneiden haittavaikutusten vuoksi 2,4 % vasta diagnosoiduista potilaista, 4 % taudin myöhäisen kroonisen vaiheen potilaista, 4 %

akseleraatiovaiheen potilaista ja 5 % blastikriisipotilaista. Näistä potilaista muut kuin vasta diagnosoidut potilaat olivat aloittaneet tutkimuslääkkeen käytön interferonihoidon epäonnistuttua. GIST-tutkimuksessa 4 % potilaista lopetti lääkkeen käytön lääkkeeseen liittyneiden haittavaikutusten vuoksi.

Kahta poikkeusta lukuun ottamatta haittavaikutukset olivat samankaltaisia kaikissa käyttöaiheissa. KML-potilailla havaittiin enemmän myelosuppressiota kuin GIST-potilailla, mikä johtuu todennäköisesti perussairaudesta. GIST-tutkimuksessa, johon osallistuneiden potilaiden kasvainta ei voitu leikata ja/tai kasvain oli metastasoitunut, 7 potilaalla (5 %) oli CTC-luokituksen (*Common Toxicity Criteria*) mukaan luokan 3/4 verenvuoto: maha-suolikanavan verenvuoto (3 potilasta), kasvaimen verenvuoto (3 potilasta) tai molemmat (1 potilas). Maha-suolikanavan verenvuodot saattoivat olla lähtöisin tämän alueen kasvaimista (ks. kohta 4.4). Maha-suolikanavan ja kasvaimen verenvuodot saattavat olla vakavia ja joskus kuolemaan johtavia. Molemmissa potilasryhmissä yleisimpiä ( $\geq 10\%$ ) lääkkeeseen liittyneitä haittavaikutuksia olivat lievä pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, väsymys, lihaskipu, lihaskouristukset ja ihottuma. Pinnallinen turvotus oli yleinen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja sitä kuvattiin lähinnä periorbitaaliseksi turvotukseksi ja alaraajaturvotukseksi. Turvotus oli kuitenkin vain harvoin vaikeaa, ja se voitiin hoitaa diureeteilla, muilla tukitoimilla tai imatinibiannosta pienentämällä.

Kun imatinibia annettiin Ph+ ALL:aa sairastaville potilaille suuriannoksisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, todettiin ohimenevää maksatoksisuutta, joka ilmeni transaminaasiarvojen suurentumisena ja hyperbilirubinemiaa. Ottaen huomioon turvallisuustietokannan rajallisuuden, lapsilla tähän mennessä ilmoitetut haittatapahtumat vastaavat Ph+ ALL -aikuispotilaiden tunnettua turvallisuusprofiilia. Ph+ ALL -lapsipotilaita koskeva turvallisuustietokanta on hyvin rajallinen, mutta uusia turvallisuusriskejä ei ole tunnistettu.

Sekalaisia haittavaikutuksia, joita voidaan kuvata ”nestekertymiksi”, ovat esim. pleuraeffuusio, askites, keuhkopöhö ja nopea painonnousu, johon voi liittyä pinnallista turvotusta. Niiden hoidoksi sopivat yleensä imatinibihoidon väliaikainen keskeyttäminen, diureettien antaminen ja muut asianmukaiset tukitoimet. Jotkin näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita sellaisia blastikriisipotilaita on kuollut, joilla oli todettu pleuraeffuusio, sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta. Lapsipotilailla ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa erityisiä turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

### Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu esiintyneen useammin kuin yksittäisissä tapauksissa, on lueteltu seuraavassa elinryhmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty siten, että yleisin mainitaan ensin.

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset ja niiden yleisyys perustuvat niihin tutkimuksiin, joiden perusteella myyntilupa on pääasiassa myönnetty.

### Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume <sup>1</sup> , sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektio, influenssa, virtsatieinfektio, maha-suolitulehdus, sepsis
Harvinainen:	Siini-infektio
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Harvinainen:	Tuumorilyysioireyhtymä
Tuntematon:	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	Anafylaktinen sokki*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen:	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
Yleinen:	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen:	Trombosytomia, lymfosytopenia, luuydinlama, eosinofilia, lymfadenopatia
Harvinainen:	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus
Melko harvinainen:	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun heikentyminen, elimistön kuivuminen, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalemia, hypomagnesemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	Unettomuus
Melko harvinainen:	Masennus, sukupuoli-vietin heikentyminen, ahdistuneisuus
Harvinainen:	Sekavuustila
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	Päänsärky <sup>2</sup>
Yleinen:	Heitehuimaus, parestesia, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
Melko harvinainen:	Migreeni, uneliaisuus, pyörtäminen, perifeerinen neuropatia, muistin heikkeneminen, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
Harvinainen:	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermon tulehdus
Tuntematon:	Aivoturvotus*
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
Melko harvinainen:	Silmien ärtäminen, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, luomitulehdus, makulaturvotus
Harvinainen:	Kaihi, glaukooma, näköhermon nystyn turvotus
Tuntematon:	Lasiaisen verenvuoto*
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen:	Kiertohuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen:	Sydämentykytys, takykardia, sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup> , keuhkopöhö
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydämenpysähdys, sydäninfarkti, rasisurintakipu, perikardiumeffuusio
Tuntematon:	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
<b>Verisuonisto<sup>4</sup></b>	
Yleinen:	Punastuminen, verenvuoto
Melko harvinainen:	Hypertensio, verenpurkauma, kovakalvonalainen verenpurkauma, kehon ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaud'n oireyhtymä
Tuntematon:	Tromboosi/embolia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen:	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
Melko harvinainen:	Pleuraeffuusio <sup>5</sup> , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
Harvinainen:	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti, keuhkoverenvuoto
Tuntematon:	Akuutti hengitysvajaus <sup>11*</sup> , interstitielli keuhkosairaus*

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatusvaivat, vatsakipu <sup>6</sup>
Yleinen:	Ilmavaivat, vatsan pingotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, mahatulehdus
Melko harvinainen:	Suutulehdus, suun haavaumat, maha-suolikanavan verenvuoto <sup>7</sup> , röyhtäily, meleena, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennus, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
Harvinainen:	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
Tuntematon	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen:	Maksaentsyymiarvojen suurentuminen
Melko harvinainen:	Hyperbilirubinemia, maksatulehdus, keltaisuus
Harvinainen:	Maksan vajaatoiminta <sup>8</sup> , maksanekroosi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen:	Periorbitaalinen turvotus, dermatiitti/ekseema/ihottuma
Yleinen:	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, eryteema, alopesia, yöhikoilu, valoherkkyysoireyhtymä
Melko harvinainen:	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, ekkymoosi, lisääntynyt mustelma-alttius, hypotrikoosi, ihon hypopigmentaatio, kesivä ihottuma, kynsien katkeilu, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset
Harvinainen:	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioedeema, rakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Tuntematon:	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajakälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen:	Lihasspasmit ja -krampit, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, mm. lihaskipu <sup>9</sup> , nivelkipu, luukipu <sup>10</sup>
Yleinen:	Nivelten turvotus
Melko harvinainen:	Nivelten ja lihasten jäykkyys
Harvinainen:	Lihashyökkös, niveltulehdus, rhabdomyolyyysi/myopatia
Tuntematon:	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkaneuroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinainen:	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tihentynyt virtsaamistarve
Tuntematon:	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinainen:	Gynekomastia, erektiohäiriö, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, seksuaaliset toimintahäiriöt, nännikipu, rintojen suureneminen, kivespussin turvotus
Harvinainen:	Hemorraginen keltarauhanen / hemorraginen munasarjakysta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen:	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
Yleinen:	Heikkous, kuume, anasarka, vilunväristykset, jäykkyys
Melko harvinainen:	Rintakipu, huonovointisuus



<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleinen:	Painon nousu
Yleinen:	Painon lasku
Melko harvinainen:	Veren kreatiinipitoisuuden suurentuminen, veren kreatiiniinipitoisuuden suurentuminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suurentuminen, veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suurentuminen
Harvinainen:	Veren amylaasipitoisuuden suurentuminen

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

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

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

#### Laboratorioarvojen poikkeavuudet

##### *Hematologia*

KML-potilailla on johdonmukaisesti todettu kaikissa tutkimuksissa sytopenioita, etenkin neutropeniaa ja trombositopeniaa, ja tiedot viittaavat siihen, että ne ovat yleisempiä suuria,  $\geq 750$  mg:n annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös KML:n vaiheesta: kolmannen ja neljännen asteen neutropenia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombositopenia (trombosyyttiarvo  $< 50 \times 10^9/l$ ) olivat 4–6 kertaa yleisempiä blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa (neutropenia 59–64 % ja trombositopenia 44–63 %) kuin vasta diagnosoidun KML:n kroonisessa vaiheessa (neutropenia 16,7 % ja trombositopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidun KML:n kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) havaittiin 3,6 % :lla potilaista ja 4. asteen trombositopeniaa (trombosyyttiarvo  $< 10 \times 10^9/l$ )  $< 1$  % :lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2–3 viikkoa ja trombositopeniajaksojen 3–4 viikkoa. Nämä tapahtumat

voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä imatinibihoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen sytopeniat, kuten neutropenia, trombositopenia ja anemia. Niitä ilmenee yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

GIST-tutkimuksessa, johon osallistuneiden potilaiden kasvainta ei voitu leikata ja/tai kasvain oli metastasoitunut, 3. asteen anemiaa ilmoitettiin esiintyneen 5,4 % :lla ja 4. asteen anemiaa 0,7 % :lla potilaista. Ainakin joillakin potilailla tähän ovat voineet vaikuttaa maha-suolikanavan tai kasvaimen verenvuodot. Kolmannen asteen neutropeniaa havaittiin 7,5 % :lla, 4. asteen neutropeniaa 2,7 % :lla ja 3. asteen trombositopeniaa 0,7 % :lla potilaista. Yhdelläkään potilaalla ei havaittu 4. asteen trombositopeniaa. Valkosolujen ja neutrofiilien määrät pienenevät pääasiassa hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana, minkä jälkeen arvot pysyivät suhteellisen vakaina.

#### *Veren biokemia*

KML-potilailla havaittiin transaminaasi- (< 5 %) tai bilirubiiniarvojen (< 1 %) vaikeaa suurentumista, ja se saatiin yleensä hoidetuksi pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (näiden jaksojen mediaanikesto oli noin yksi viikko). Alle 1 % KML-potilaista joutui lopettamaan hoidon pysyvästi poikkeavien maksa-arvojen vuoksi. GIST-potilaista (tutkimus B2222) 6,8 % :lla havaittiin ALAT-arvon (alaniiniaminotransferaasin) 3. tai 4. asteen suurentuminen ja 4,8 % :lla ASAT-arvon (aspartaattiaminotransferaasin) 3. tai 4. asteen suurentuminen. Bilirubiiniarvo suureni alle 3 % :lla potilaista.

Sytolyyttistä ja kolestaattista maksatulehdusta sekä maksan vajaatoimintaa on havaittu, ja joissa kin tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan; mm. yksi suurista parasetamoliannoksia käyttänyt potilas kuoli.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Suosittelua suurempien annosten käytöstä on vain vähän kokemusta. Yksittäisistä imatinibin yliannostustapauksista on ilmoitettu spontaanisti ja kirjallisuudessa. Yliannostustapauksessa potilaan tilaa on seurattava ja hänelle on annettava sopivaa oireenmukaista hoitoa. Näissä tapauksissa lopputulokseksi oli yleensä ilmoitettu ”kohentunut” tai ”toipunut”. Eri annosten yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen seuraavia tapahtumia:

#### *Aikuiset*

1 200–1 600 mg (kesto 1–10 päivää): Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, väsymys, lihasspasmit, trombositopenia, pansytopenia, vatsakipu, päänsärky, ruokahalun heikentyminen.

1 800–3 200 mg (enintään 3 200 mg/vrk 6 päivän ajan): Heikkous, lihaskipu, kreatiiniinipitoisuuden suurentuminen, bilirubiinipitoisuuden suurentuminen, maha-suolikanavan kipu.

6 400 mg (kerta-annos): Kirjallisuudessa on kuvattu yksi tapaus, jossa potilaalla ilmeni pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, neutrofiiliarvojen pienentymistä ja transaminaasiarvojen suurentumista.

8–10 g (kerta-annos): Oksentelua ja maha-suolikanavan kipua on ilmoitettu esiintyneen.

#### *Pediatriset potilaat*

Eräällä 3-vuotiaalla pojalla ilmeni oksentelua, ripulia ja ruokahaluttomuutta 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen, ja toisella 3-vuotiaalla pojalla ilmeni veren valkosolumäärän pienentymistä ja ripulia 980 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Yliannostustapauksessa potilaan tilaa on seurattava ja hänelle on annettava sopivaa tukihoidoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinityrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE01

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Imatinibi on proteiinityrosiinikinaasin estäjä, joka estää voimakkaasti BCR-ABL-tyrosiinikinaasia *in vitro*, *in vivo* ja solutasolla. Yhdiste estää selektiivisesti proliferaatiota ja käynnistää apoptoosin BCR-ABL-positiivisissa solulinjoissa sekä tuoreissa leukemiasoluissa, jotka ovat peräisin Philadelphia-kromosomipositivista KML:aa sairastavilta potilailta sekä akuuttia lymfoblastista leukemiaa (ALL) sairastavilta potilailta.

Kun imatinibia on käytetty yksinään, sillä on havaittu antituumorivaikutus *in vivo* eläinmalleissa, joissa käytettiin BCR-ABL-positiivisia kasvainsoluja.

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

#### Kroonista myelooista leukemiaa koskevat kliiniset tutkimukset

Imatinibin tehokkuus perustuu hematologisen ja sytogeneettisen vasteen saaneiden potilaiden osuuteen sekä elossaoloaikaan ilman sairauden etenemistä. Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:aa lukuun ottamatta kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole osoitettu, että KML:n imatinibihoidosta olisi kliinistä hyötyä, kuten oireiden lievittyminen tai elinajan pidentyminen.

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

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

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

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

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

<b>(Parhaat vasteet)</b>	Imatinibi n=553	Alfainterfeoni+ sytarabiini n=553
<b>Hematologinen vaste</b>		
Täydellisten hematologisten vasteiden määrä n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % :n luottamusväli]	[94,7 % ; 97,9 %]	[52,4 % ; 60,8 %]
<b>Sytogeneettinen vaste</b>		
Huomattava vaste n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % :n luottamusväli]	[85,7 % ; 91,1 %]	[19,9 % ; 27,1 %]
Täydellinen sytogeneettinen vaste n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Osittainen sytogeneettinen vaste n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekulaarinen vaste**</b>		

Huomattava vaste 12 kuukauden kohdalla (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Huomattava vaste 24 kuukauden kohdalla (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Huomattava vaste 84 kuukauden kohdalla (%)	102/116=87.9%	3/4=75%

\* p<0.001, Fisherin eksakti testi  
\*\* molekulaariset vasteet prosentteina perustuvat saatavilla oleviin näytteisiin

**Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):**  
Valkosolumäärä < 10 x 10<sup>9</sup>/l, verihiutaleiden määrä < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myelosyyttejä+metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta.

**Sytogeneettisen vasteen kriteerit:** täydellinen (0 % Ph+ -metafaaseja), osittainen (1–35 %), vähäinen (36–65 %) tai minimaalinen (66–95 %). Huomattava vaste (0–35 %) kattaa sekä täydellisen että osittaisen vasteen.

**Huomattavan molekulaarisen vasteen kriteerit:** perifeerisessä veressä ≥ 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl transkriptien määrässä (mitattuna reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteiskopioijaentsyymi-PCR-menetelmällä) standardoituun lähtötilanteeseen verrattuna.

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

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

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

Imatinibihoitoa saaneista potilaista menehtyi yhteensä 71 (12,8 %) ja alfainterferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista 85 (15,4 %). Arvioitu kokonaiselossaolo 84 kuukauden kohdalla oli imatinibihoitoon satunnaistetussa ryhmässä 86,4 % (83, 90) ja alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetussa ryhmässä 83,3 % (80, 87) (p=0,073, log rank -testi). Tähän lopputapahtumaan (tapahtumaan kulunut aika) vaikuttaa voimakkaasti se, että niin monet alfainterferoni- ja sytarabiinihoitoon satunnaistetut potilaat siirtyivät imatinibihoitoon. Imatinibihoidon vaikutusta elossaoloon vasta diagnosoidussa kroonisen vaiheen KML:ssä on tutkittu tarkemmin yllä raportoitujen imatinibitietojen retrospektiivisessä analyysissä, kun mukaan otettiin myös primaariset tiedot toisesta vaiheen III tutkimuksesta, jossa interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää (n=325)

annettiin täysin samalla tavalla. Tässä retrospektiivisessä analyysissä imatinibi todettiin interferonin ja sytarabiinin yhdistelmää paremmaksi ( $p < 0,001$ ); 42 kuukauden kuluttua 47 (8,5 %) imatinibia saaneista potilaista ja 63 (19,4 %) interferonia ja sytarabiinia saaneista potilaista oli menehtynyt.

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

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

*Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoito:* 532 aikuispotilasta hoidettiin 400 mg aloitusannoksena. Potilaat jakautuivat kolmeen pääryhmään: hematologinen epäonnistuminen (29 %), sytogeneettinen epäonnistuminen (35 %) tai interferoni-intoleranssi (36 %). Potilaat olivat saaneet aiemmin interferonihoitoa, jonka mediaanikesto oli 14 kuukautta annoksilla  $\geq 25 \times 10^6$  IU/viikko; kaikkien sairaus oli myöhäisessä kroonisessa vaiheessa, ja taudin toteamisesta kulunut mediaaniaika oli 32 kuukautta. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli huomattavan sytogeneettisen vasteen osuus (täydellinen + osittainen vaste, 0–35 % Ph<sup>+</sup>-metafaaseja luuytimessä). Tässä tutkimuksessa 65 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 53 % :lla (varmistettu 43 % :lla) potilaista (Taulukko 3). Täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 95 % :lla potilaista.

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

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

*Myeloinen blastikriisi:* Tutkimukseen otettiin 260 potilasta, joilla oli myeloinen blastikriisi. Heistä 95 (37 %) oli saanut aiemmin solunsalpaajia joko akseleraatiovaiheen tai blastikriisin hoitoon ("aiemmin

hoitoa saaneet potilaat”), kun taas 165 potilasta (63 %) ei ollut saanut aiempaa hoitoa (”aiemmin hoitamattomat potilaat”). Ensimmäisten 37 potilaan aloitusannos oli 400 mg, mutta tutkimussuunnitelmaa muutettiin siten, että myös suurempi annos oli mahdollinen, ja loppujen 223 potilaan aloitusannos oli 600 mg.

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian merkkien puuttumisena tai paluuna kroonisen myeloosin leukemian krooniseen vaiheeseen käyttäen samoja kriteerejä kuin akseleraatiovaihetta koskevilla tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa hematologinen vaste todettiin 31 %:lla potilaista (36 %:lla aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 %:lla aiemmin hoitoa saaneista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annoksia saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annoksia saaneilla potilailla (16 %,  $p = 0,0220$ ). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaoloajasta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja aiemmin hoitoa saaneiden potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

*Lymfaattinen blastikriisi:* I vaiheen tutkimuksiin otettiin vain vähän potilaita ( $n = 10$ ). Hematologisen vasteen saaneiden osuus oli 70 % ja vasteen kesto 2–3-kuukautta.

### **Taulukko 3: Vasteet kliinisissä tutkimuksissa koskien kroonista myeloosista leukemioita aikuisilla**

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

*Pediatriset potilaat:* I vaiheen tutkimukseen, jossa käytettiin suurenevia annoksia, osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta ja nuorta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML (n = 11) tai blastikriisivaiheessa oleva KML tai Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n = 15). Potilaita oli ennen tutkimukseen osallistumista hoidettu runsaasti: 46 % :lle oli tehty luuydinsiirto ja 73 % :lle oli annettu useita eri lääkkeitä sisältävää syöpähoitoa. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 7) ja 570 mg/m<sup>2</sup>/vrk (n = 5). Kroonisen vaiheen KML:aa sairastavista 9 potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot olivat käytettävissä, 4 potilaalla (44 % :lla) havaittiin täydellinen sytogeneettinen vaste ja 3 potilaalla (33 % :lla) osittainen sytogeneettinen vaste. Huomattava sytogeneettinen vaste havaittiin siis 77 % :lla potilaista.

II vaiheen avoimeen, yhdessä hoitoryhmässä tehtyyn monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 pediatrista potilasta, joilla oli vasta diagnosoitu, aiemmin hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annokseen vaikuttavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean vasteen potilailla, joiden KML oli vasta



diagnoitu, ja täydellinen hematologinen vaste havaittiin 78 %:lla potilaista, kun hoito oli kestänyt 8 viikkoa. Täydellisen hematologisen vasteen osuus oli huomattava, ja siihen liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisten tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste havaittiin 16 %:lla potilaista ja huomattava sytogeneettinen vaste 81 %:lla potilaista. Useimmilla potilailla täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittymiseen kului 3–10 kuukautta. Vasteen kehittymiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa imatinibin käyttöä koskevat tutkimustulokset kaikista pediatriisista potilasryhmistä, joita on hoidettu Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL-kromosomisiirtymä) -positiivisen kroonisen myeloisen leukemian vuoksi (ks. pediatristen potilaiden hoitoa koskevat tiedot kohdasta 4.2).

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

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

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

#### **Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

<b>Tutkimus ADE10</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1

Remission induktio	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 6–7, 13–16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 22, 25, 29, 32
Konsolidaatiohoitot I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–20
Konsolidaatiohoitot II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1–5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1–5
<b>Tutkimus AAU02</b>	
Induktiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1–3, 15–16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metvyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h laskimoon (3 h), päivät 1–4; Mitoksantroni 10 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; Metvyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
<b>Tutkimus ADE04</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 6–7, 13–14
Induktiohoito II	CP 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 26–46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–5; Vindesiini 3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 4–5; Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 5
<b>Tutkimus AJP01</b>	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivät 1–3; Vinkristiini 1,3 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> /vkl suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa

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

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

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

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

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

Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakso 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3 Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tautotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitajakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitajakset) Hoitajakset 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m <sup>2</sup> /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m <sup>2</sup> /vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m <sup>2</sup> /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

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

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

Hoidon pitkäaikaisturvallisuus- ja tehotietojen keräämiseksi toteutettiin havainnoiva rekisteritutkimus (tutkimus L2401). Siihen otettiin imatinibihoitoa saavia potilaita, joilla oli myeloproliferatiivisia kasvaimia ja PDGFR-β-geenin uudelleenjärjestymä. Rekisteri sisälsi 23 potilasta, joiden imatinibivuorokausiannoksen mediaani oli 264 mg (vaihteluväli 100–400 mg) ja hoidon mediaanikesto

7,2 v (vaihteluväli 0,1–12,7 v). Koska kyseessä oli havainnoiva rekisteri, oli hematologisia arviointeja saatavilla 22, sytogeneettisiä arviointeja 9 ja molekulaarisia arviointeja 17 potilaasta. Jos konservatiivisesti oletetaan, että ne potilaat, joilta tietoja ei ollut saatavilla, eivät saavuttaneet vastetta, niin 20 potilasta 23:sta (87 %) saavutti täydellisen hematologisen vasteen, 9 potilasta 23:sta (39,1 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 11 potilasta 23:sta (47,8 %) saavutti molekulaarisen vasteen. Jos vasteprosentit lasketaan potilaista, joilta on tiedossa vähintään yksi validi arviointitulokset, täydellisen hematologisen vasteen saavutti 20 potilasta 22:sta (90,9 %), täydellisen sytogeneettisen vasteen 9 potilasta 9:stä (100 %) ja molekulaarisen vasteen 11 potilasta 17:stä (64,7 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imatinibin farmakokinetiikka

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

#### Imeytyminen

Imatinibin keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 98 %. Suun kautta otettuna imatinibin AUC-arvot plasmassa vaihtelivat paljon eri potilaiden välillä. Kun imatinibi otettiin rasvaisen aterian yhteydessä, imeytyminen väheni vain hiukan ( $C_{max}$  pienentyi 11 % ja  $t_{max}$  pidentyi 1,5 tuntia) ja AUC-arvo pienentyi vähän (7,4 %) paastonäytteisiin verrattuna. Aiemman maha-suolikanavan leikkauksen vaikutusta lääkkeen imeytymiseen ei ole tutkittu.

#### Jakautuminen

*In vitro* -kokeiden perusteella imatinibi sitoutui plasman proteiineihin (lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin sekä vähäisessä määrin lipoproteiiniin) noin 95 prosenttisesti, kun sen pitoisuus oli kliinisesti merkittävä.

### Biotransformaatio

Tärkein ihmisen verenkierrosta havaittava metaboliitti on N-demetyloitunut piperatsiinijohdos, joka on *in vitro* yhtä tehokas kuin imatinibi. Tämän metaboliitin plasmasta mitattu AUC-arvo oli vain 16 % imatinibin AUC-arvosta. N-demetyloituneen metaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on samankaltaista kuin imatinibin.

Noin 65 % verenkierrosta havaitusta radioaktiivisuudesta ( $AUC_{(0-48h)}$ ) aiheutui imatinibista ja N-demetyloituneesta metaboliitista. Muu osa radioaktiivisuudesta aiheutui useista vähemmän merkittävistä metaboliiteista.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli pääasiallinen imatinibin biotransformaatiota katalysoiva ihmisen P450-entsyymi. Mahdollisten samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden joukosta (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini ( $IC_{50}$  50 mikromol/l) ja flukonatsoli ( $IC_{50}$  118 mikromol/l) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voisi olla kliinistä merkitystä.

*In vitro* -tutkimuksissa osoitettiin, että imatinibi on CYP2C9-, CYP2D6- ja CYP3A4/5-substraattien kilpaileva estäjä. Tällöin  $K_i$  -arvot ihmisen maksan mikrosomeissa olivat 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatinibin enimmäispitoisuus potilaiden plasmassa on 2–4 mikromol/l, joten on mahdollista, että samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden CYP2D6- ja/tai CYP3A4/5-välitteinen metabolia estyy. Imatinibi ei vaikuttanut fluorourasiilin biotransformaatioon, mutta CYP2C8-entsyymien kilpailevan eston ( $K_i = 34,7$  mikromol/l) vuoksi se esti paklitakselin metaboliaa. Tämä  $K_i$ -arvo on huomattavasti suurempi kuin imatinibin oletetut pitoisuudet potilaiden plasmassa. Siksi yhteisvaikutuksia ei odoteta ilmenevän, jos fluorourasiilia tai paklitakselia käytetään samanaikaisesti imatinibin kanssa.

### Eliminaatio

Suun kautta annetun  $^{14}C$ -merkityn imatinibiannoksen poistumisanalyysin perusteella noin 81 % annoksesta poistui elimistöstä 7 päivän kuluessa ulosteen (68 % annoksesta) ja virtsan (13 % annoksesta) mukana. Annoksesta 25 % poistui muuttumattomana imatinibina (5 % virtsan, 20 % ulosteen mukana) ja loput metaboliitteina.

### Farmakokinetiikka plasmassa

Kun terveet vapaaehtoiset saivat imatinibia suun kautta, sen puoliintumisaika oli n. 18 tuntia, minkä perusteella lääke voidaan ottaa kerran vuorokaudessa. Annoskoko suurennettaessa AUC-keskiarvon suurentuminen oli lineaarista ja suhteessa annokseen, kun imatinibiannos oli 25–1 000 mg suun kautta otettuna. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvan annon seurauksena ja kumuloituminen oli 1,5–2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun imatinibia annettiin kerran vuorokaudessa.

### Populaatiofarmakokinetiikka

KML-potilaita koskeneen populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan ikä vaikutti hiukan jakautumistilavuuteen (suureni 12 % yli 65-vuotiailla). Tätä muutosta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Paino vaikuttaa imatinibin puhdistumaan seuraavasti: jos potilas painaa 50 kg, oletettu keskipuhdistuma on 8,5 l/h, ja jos potilas painaa 100 kg, puhdistuma on jo 11,8 l/h. Näitä muutoksia ei pidetä niin merkittävänä, että annoksen muuttaminen potilaan painon perusteella olisi tarpeen. Sukupuoli ei vaikuta imatinibin kinetiikkaan.

### Farmakokinetiikka lapsilla

Kuten aikuispotilaillakin, suun kautta otetun imatinibin imeytyminen oli lapsilla nopeaa I ja II vaiheen tutkimuksissa. Kun lapsille annettiin imatinibia 260 ja 340  $mg/m^2$ /vrk, altistus oli samansuuruinen kuin aikuispotilailla, jotka saivat 400 mg ja 600 mg imatinibia. Kun annos oli 340  $mg/m^2$ /vrk ja päivän 8  $AUC_{(0-24)}$ -arvoa verrattiin päivän 1 arvoon, havaittiin, että lääkeaineen kumulaatio oli 1,7-kertaistunut kerran vuorokaudessa toistuvasti otettujen annosten seurauksena.



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

#### Elinten vajaatoiminta

Imatinibin ja sen metaboliittien erittyminen munuaisten kautta ei ole merkittävää. Plasmasta mitattu altistus vaikuttaa olevan suurentunut lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Normaaliin munuaistoimintaan verrattuna altistus on noin 1,5–2-kertainen, mikä vastaa imatinibia voimakkaasti sitovan happaman alfa-1-glykoproteiinin pitoisuuden 1,5-kertaistumista plasmassa. Vapaan imatinibin puhdistuma on todennäköisesti samanlainen heikentyneen ja normaalin munuaistoiminnan yhteydessä, koska imatinibin eliminoituminen munuaisten kautta on vähäistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Vaikka farmakokineettisen analyysin tulosten perusteella yksilöiden välillä on huomattavaa vaihtelua, keskimääräinen imatinibialtistus ei suurentunut eriasteisten maksan toimintahäiriöiden seurauksena (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Imatinibin prekliinisen turvallisuusprofiilin arvioinnissa käytettiin rottia, koiria, apinoita ja kaniineja.

Toistuvien annosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla, koirilla ja apinoilla havaittiin lieviä ja keskivaikeita hematologisia muutoksia. Rotilla ja koirilla niihin liittyi luuydinmuutoksia.

Rotilla ja koirilla toksisuus kohdistui maksaan. Molemmilla lajeilla havaittiin lievää tai keskivaikeaa transaminaasiarvojen suurentumista sekä lievää kolesteroli-, triglyseridi-, kokonaisproteiini- ja albumiiniarvojen pienentymistä. Rotan maksassa ei havaittu histopatologisia muutoksia. Kun hoito oli kestänyt 2 viikkoa, koirilla havaittiin vaikeaa maksatoksisuutta, johon liittyi maksa-arvojen suurentumista, hepatosellulaarista nekroosia, sappitiehyiden nekroosia ja sappitiehyiden hyperplasiaa.

Kun hoito oli kestänyt 2 viikkoa, apinoilla havaittiin munuaistoksisuutta, johon liittyi pesäkemäistä mineralisaatiota ja munuaistiehyiden laajenemista sekä tubulusnekroosia. Usealla apinalla havaittiin veren ureatyypiarvojen ja kreatiniiniarvojen suurentumista. Rotilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin  $\geq 6$  mg/kg:n annoksia, havaittiin munuaisnystyn ja virtsarakon välimuotoisen epiteelin hyperplasiaa, johon ei liittynyt seerumi- tai virtsa-arvojen muutoksia. Opportunististen infektioiden havaittiin lisääntyvän pitkäaikaisen imatinibihoidon yhteydessä.

Apinoilla tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa haittavaikutuksetonta annostasoa (NOAEL) ei saatu määritetyksi, kun pienin käytetty annos oli 15 mg/kg, joka on noin kolmannes ihmiselle tarkoitetusta, kehon pinta-alaan perustuvasta 800 mg:n enimmäisannoksesta. Hoito aiheutti apinoiden normaalisti oireettomien malariainfektioiden pahenemista.

Imatinibia ei katsottu genotoksiseksi bakteereilla *in vitro* tehdyssä solutestissä (Amesin testi), *in vitro* nisäkässolutestissä (hiiren lymfooma) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä. Imatinibilla havaittiin genotoksisia klastogeenisiä vaikutuksia (kromosomien poikkeavuuksia) *in vitro* nisäkässolutestissä (kiinanhamsterin munasarja) metabolisen aktivaation yhteydessä. Kaksi valmistusprosessin välituotetta,

joita on myös lopullisessa valmistuksessa, ovat Amesin testin mukaan mutageenisia. Toinen näistä väliuotteista sai aikaan positiivisen tuloksen myös hiiren lymfoomatestissä.

Urosrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa imatinibia annettiin 70 päivän ajan ennen parittelua. Tällöin annos 60 mg/kg (vastaa suunnilleen ihmiselle tarkoitettua, kehon pinta-alaan perustuvaa 800 mg:n enimmäisannosta) aiheutti kivesten ja lisäkivesten painon sekä liikkuvien siittiöiden osuuden pienenemistä. Tätä ei havaittu, kun annokset olivat  $\leq 20$  mg/kg. Lisäksi spermatogeneesin havaittiin heikentyneen lievästi tai keskivaikaisesti, kun koirille annettiin suun kautta annoksia, jotka olivat  $\geq 30$  mg/kg. Kun naarasrotille annettiin imatinibia parittelua edeltäneiden 14 vuorokauden ajan ja tiineyden 6 ensimmäisen päivän ajan, sen ei havaittu vaikuttavan paritteluun eikä tiineiden naaraiden määrään. Kun naarasrotille annettiin imatinibia 60 mg/kg, munasolun kiinnittymisen jälkeiset sikiönmenetykset lisääntyivät merkitsevästi ja elävien sikiöiden määrä pieneni. Tätä ei havaittu, kun annokset olivat  $\leq 20$  mg/kg.

Rottatutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisien annosten vaikutuksia sikiökehitykseen ja postnataaliseen kehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. tai 15. päivänä eläimillä, joiden vuorokausiannos oli 45 mg/kg. Samassa annosryhmässä kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0–4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Samassa annosryhmässä ensimmäisen polven jälkeläisten keskipaino oli pienentynyt syntymästä lopettamiseen saakka, ja preputiaalisen separaation vaatimukset täyttävien poikueiden määrä oli hieman pienentynyt. Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven hedelmällisyyteen, kun taas annosta 45 mg/kg/vrk käytettäessä havaittiin resorptioiden määrän suurenemista ja elinkykyisten sikiöiden määrän pienenemistä. Suurin annos, jota käytettäessä vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven jälkeläisillä 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen 800 mg:n enimmäisannoksesta).

Imatinibi oli teratogeeninen, kun sitä annettiin rotille organogeneesin aikana  $\geq 100$  mg/kg (vastaa suunnilleen ihmiselle tarkoitettua, kehon pinta-alaan perustuvaa 800 mg:n kliinistä enimmäisvuorokausiannosta). Teratogeenisiä vaikutuksia olivat eksenkefalia ja enkefaloseele, otsaluiden puuttuminen tai tavallista pienempi koko ja päälakiluiden puuttuminen. Näitä vaikutuksia ei havaittu, kun annokset olivat  $\leq 30$  mg/kg.

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

Kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin imatinibia 15, 30 ja 60 mg/kg/vrk, urosten pitkäikäisyys väheni tilastollisesti merkitsevästi, kun käytettiin annosta 60 mg/kg/vrk, ja naaraiden, kun käytettiin annoksia  $\geq 30$  mg/kg/vrk. Kuolleiden eläinten histopatologisissa tutkimuksissa havaittiin pääasiallisina kuolinsyinä tai lopettamisen syinä sydänlihassairaus (molemmat sukupuolet), krooninen etenevä nefropatia (naaraat) ja esinahkarauhasten papillooma. Neoplastisten muutosten kohde-elimiä olivat munuaiset, virtsarakko, virtsaputki, esinahka- ja häpykielirauhaset, ohutsuoli, lisäkilpirauhaset, lisämunuaiset ja mahalaukun rauhaseton osa.

Esinahka- ja häpykielirauhasen alueilla havaittiin papilloomaa/karsinoomaa, kun imatinibia annettiin 30 mg/kg/vrk tai enemmän. Tällöin altistus oli noin 0,5 ja 0,3 kertaa aikuisen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä ja 0,4 kertaa lapsen altistus (AUC-arvon perusteella) annoksen 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk yhteydessä. Suurin annos, jota käytettäessä

vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Kun annos oli 60 mg/kg/vrk, havaittiin munuaisten adenoomaa/karsinoomaa, virtsarakon ja virtsaputken papilloomaa, ohutsuolen adenokarsinoomia, lisäkilpirauhasten adenoomia, hyvän- ja pahanlaatuisia lisämunuaisytimen kasvaimia ja mahalaukun rauhasettoman osan papilloomia/karsinoomia. Tällöin altistus oli noin 1,7 ja 1 kertaa aikuisen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä ja 1,2 kertaa lapsen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) annoksen 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk yhteydessä. Suurin annos, jota käytettäessä vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

Tämän rotilla tehdyn karsinogeenisuustutkimuksen löydösten mekanismeista ja merkityksestä ihmisille ei ole vielä selvitetty.

Muita kuin neoplastisia leesioita, joita ei ollut havaittu aiemmissä prekliinisissä tutkimuksissa, ilmeni verenkiertoelimistössä, haimassa, endokriinisissä elimissä ja hampaissa. Tärkeimpiä muutoksia olivat sydämen hypertrofia ja laajentuma, jotka johtivat sydämen vajaatoimintaoireisiin joillakin eläimillä. Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistöille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletitydin

kalsiumvetyfosfaatti  
krospovidoni  
magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste:

makrogoli  
polyvinyylialkoholi  
talkki  
titaanidioksidi (E 171)  
keltainen rautaoksidi (E 172)  
punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Tablettipurkit: Kesto aika avaamisen jälkeen on 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al-läpipainopakkaus  
OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaus  
HDPE-tablettipurkit, joissa on polypropyleenista (PP) valmistetut sulkimet.

*Imatinib ratiopharm 100 mg*

Pakkauskoot: 60 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa

Pakkauskoot: 10 x 1, 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 ja 180 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa on repäisykatkoviivat.

Pakkauskoot: 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia tablettipurkeissa.

*Imatinib ratiopharm 400 mg*

Pakkauskoot: 30 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa

Pakkauskoot: 10 x 1, 30 x 1 ja 90 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa on repäisykatkoviivat.

Pakkauskoot: 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia tablettipurkeissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg: 30553  
400 mg: 30554

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.3.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.3.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.4.2019