

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Fresenius Kabi 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imatinib Fresenius Kabi 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.

Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Imatinib Fresenius Kabi 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeltainen tai ruskehtavan oranssi, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 10,1 mm ($\pm 5\%$) ja jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä ”100”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeltainen tai ruskehtavan oranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 21,6 mm ja leveys on 10,6 mm ($\pm 5\%$) ja jonka toisella puolella on jakouurre ja vastakkaisella puolella merkintä ”400”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imatinib Fresenius Kabi on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (bcr-abl) -positiivisen (Ph+) kroonisen myeloisen leukemian (KML) hoitoon lapsipotilaille, joiden sairaus on vasta diagnosoitu, mutta joille luuytimensiirtoa ei katsota ensisijaiseksi hoitomuodoksi
- Philadelphia-kromosomipositivisen kroonisen myeloisen leukemian hoitoon lapsipotilaille alfa-interferonihoidon epäonnistuttua kroonisessa vaiheessa tai taudin ollessa blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa
- Philadelphia-kromosomipositivisen kroonisen myeloisen leukemian hoitoon aikuispotilaille taudin ollessa blastikriisivaiheessa
- kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL)
- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL

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

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinibi 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 voi 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 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). Kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa tai eloonjäämistä näissä taudeissa, ei ole tehty.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Imatinib Fresenius Kabi 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Muita kuin 400 mg:n ja 800 mg:n annoksia varten (ks. annostussuositus alla) on saatavana 100 mg:n tabletti, jonka voi jakaa.

Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

400 mg:n ja sitä suurempia annoksia varten (ks. annostussuositus alla) on saatavana 400 mg:n tabletti, jonka voi jakaa.

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

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

Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu Imatinib Fresenius Kabi -annos on 600 mg/vrk.

Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on $\geq 30\%$ blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

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

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

Annustus lapsille kroonisessa myeloisessa leukemiassa (KML)

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan (mg/m^2). Kroonisen vaiheen KML:aa ja pitkälle edennyttä KML:aa sairastaville lapsille suositellaan annosta $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla.

Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

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

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

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

Imatinib Fresenius Kabi -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.

Annustus lapsille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

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

Annustus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Imatinib Fresenius Kabi -annos on 400 mg/vrk.

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

Annostus hypereosinofiilisessä oireyhtymässä (HES)/kroonisessa eosinofiilisessä leukemiassa (CEL)
Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Imatinib Fresenius Kabi -annos on 100 mg/vrk.

Annoksen suurentamista 100 mg:sta 400 mg:aan voidaan harkita, mikäli hoitovaste ei ole riittävä eikä potilaalle ole kehittyntä haittavaikutuksia.
Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)
Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Imatinib Fresenius Kabi -annos on 800 mg/vrk.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Muut kuin hematologiset haittavaikutukset

Jos Imatinib Fresenius Kabi -valmisteen käytön yhteydessä ilmenee vaikea-asteinen muu kuin hematologinen haittavaikutus, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun se on tarkoituksenmukaista haittavaikutuksen alkutilanteen vakavuuteen nähden.

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

Hematologiset haittavaikutukset

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hoito aloitetaan uudelleen Imatinib Fresenius Kabi -valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).
MDS/MPD (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hoito aloitetaan uudelleen Imatinib Fresenius Kabi -valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo tasolle $< 50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Imatinib Fresenius Kabi -hoito uudelleen pienennetyllä 300 mg:n annoksella.
Lasten kroonisen myeloosin leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/ m^2)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hoito aloitetaan uudelleen Imatinib Fresenius Kabi -valmisteella aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo tasolle $< 50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Imatinib Fresenius Kabi -hoito uudelleen

		piennetyllä 260 mg/m ² annoksella.
Kroonisen myeloisen leukemian blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 × 10 ⁹ /l	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, Imatinib Fresenius Kabi -annos pienennetään 400 mg:aan. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 × 10 ⁹ /l ja trombosyytti-arvo ≥ 20 × 10 ⁹ /l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.
Lasten kroonisen myeloisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 × 10 ⁹ /l	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, Imatinib Fresenius Kabi -annos pienennetään 260 mg:aan/m ² . 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg:aan/m ² . 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 × 10 ⁹ /l ja trombosyytti-arvo ≥ 20 × 10 ⁹ /l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen annoksella 200 mg/m ² .
Dermatofibrosarcoma protuberans (annos 800 mg)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 × 10 ⁹ /l	1. Imatinib Fresenius Kabi -hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Imatinib Fresenius Kabi -hoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg. 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 × 10 ⁹ /l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle < 50 × 10 ⁹ /l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan Imatinib Fresenius Kabi -hoito uudelleen pienennetyllä 400 mg:n annoksella
ANC = absoluuttinen neutrofiilimäärä		
^a joka ilmenee vähintään 1 kuukauden kestäneen hoidon jälkeen		

Erityiset potilasryhmät

Käyttö lapsille: Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1).

Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans tai hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin vähän kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

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

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

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

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

Hypotyreoosi

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

Maksatoksisuus

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

Imatinibin käytön yhteydessä on havaittu maksavauriotapauksia mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja maksanekroosi. Kun imatinibi yhdistettiin suuriannoksisiin kemoterapiahoitoihin, havaittiin vakavien

maksavaikutusten lisääntymistä. Maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti, jos imatinibi yhdistetään kemoterapiahoitoihin, joiden tiedetään voivan aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

Potilaat on testattava hepatiitti B -viruksen varalta ennen (Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit) -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 Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit -hoitoa, on seurattava tarkasti aktiivisen hepatiitti B -virusinfektion oireiden varalta koko hoidon ajan ja useita kuukausia hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Nesteretentio

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

Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

Ruoansulatuskanavan verenvuoto

GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, raportoitiin sekä ruoansulatuskanavan verenvuotoa että verenvuotoja kasvaimen alueella (ks. kohta 4.8). Käytävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (kuten kasvaimen koko, sijainti tai häiriö hyytymistekijöissä), jotka lisääisivät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja taipumus verenvuotoon kuuluvat osana GIST-tautiin, on

verenvuodot pyrittävä tavanomaisia tutkimus- ja hoitomenetelmiä käyttäen havaitsemaan ja hoitamaan kaikilla potilailla.

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

Tuumorilyysisyndrooma

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

Fototoksisuus

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

Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauksia imatinibihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos imatinibihoitoa 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, imatinibihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Laboratoriokokeet

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24

kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. Imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava 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 kuitenkin havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Imatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallista tietoja. Kahdessa imettävien naisten tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivinen metaboliitti voi jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhde, jota tutkittiin yhdellä potilaalla, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistus oletetaan olevan matala (~10 % terapeutisesta annoksesta). Koska pienen imatinibiannoksen altistuksesta imeväiselle aiheutuvia vaikutuksia ei tunneta, imatinibia käyttävien naisten ei tule kuitenkaan imettää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

<i>Tunteeton:</i>	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
Immuunijärjestelmä	
<i>Tunteeton:</i>	Anafylaktinen sokki*
Veri ja imukudos	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
<i>Yleinen:</i>	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
<i>Melko harvinainen:</i>	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
<i>Harvinainen:</i>	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen:</i>	Ruokahaluttomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
<i>Harvinainen:</i>	Hyperkalemia, hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen:</i>	Unettomuus
<i>Melko harvinainen:</i>	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
<i>Harvinainen:</i>	Sekavuustila
Hermosto	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Päänsärky ²
<i>Yleinen:</i>	Huimaus, tuntohäiriöt, makuistin häiriöt, heikentynyt tunto
<i>Melko harvinainen:</i>	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
<i>Harvinainen:</i>	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
<i>Tunteeton:</i>	Aivoturvotus*
Silmät	
<i>Yleinen:</i>	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
<i>Melko harvinainen:</i>	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
<i>Harvinainen:</i>	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
<i>Tunteeton:</i>	Lasiaisen verenvuoto*
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Melko harvinainen:</i>	Kiertohuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
Sydän	
<i>Melko harvinainen:</i>	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ³ , keuhkoödeema
<i>Harvinainen:</i>	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
<i>Tunteeton:</i>	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
Verisuonisto⁴	
<i>Yleinen:</i>	Punastuminen, verenvuoto
<i>Melko harvinainen:</i>	Hypertensio, hematoomat, subduraalihakemooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaud'n ilmiö
<i>Tunteeton:</i>	Tromboosi/embolia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen:</i>	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
<i>Melko harvinainen:</i>	Pleuraeffuusio ⁵ , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
<i>Tunteeton:</i>	Akuutti hengitysvajaus ^{11*} , interstitiellinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
<i>Hyvin yleinen:</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu ⁶
<i>Yleinen:</i>	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastritti

<i>Melko harvinainen:</i>	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto ⁷ , röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennuokset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
<i>Harvinainen:</i>	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
<i>Tuntematon:</i>	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*

Maksa ja sappi

<i>Yleinen:</i>	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Melko harvinainen:</i>	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
<i>Harvinainen:</i>	Maksan vajaatoiminta ⁸ , maksanekroosi

Iho ja ihonalainen kudus

<i>Hyvin yleinen:</i>	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
<i>Yleinen:</i>	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot
<i>Melko harvinainen:</i>	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukkaravaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliativinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset
<i>Harvinainen:</i>	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
<i>Tuntematon:</i>	Palmoplantaarinen erytrodysesiesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*

Luusto, lihakset ja sidekudos

<i>Hyvin yleinen:</i>	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu ⁹ , nivelkipu, luukipu ¹⁰)
<i>Yleinen:</i>	Nivelten turvotus
<i>Melko harvinainen:</i>	Nivelten ja lihasten jäykkyys
<i>Harvinainen:</i>	Lihasseikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia
<i>Tuntematon:</i>	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkanekroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*

Munuaiset ja virtsatiet

<i>Melko harvinainen:</i>	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
<i>Tuntematon:</i>	Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

<i>Melko harvinainen:</i>	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
<i>Harvinainen:</i>	Hemorraginen keltarauhanen/ munasarjakysta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

<i>Hyvin yleinen:</i>	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
<i>Yleinen:</i>	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarka), vilunväreet, jäykkyys
<i>Melko harvinainen:</i>	Rintakipu, huonovointisuus

Tutkimukset

<i>Hyvin yleinen:</i>	Painon nousu
<i>Yleinen:</i>	Painon lasku
<i>Melko harvinainen:</i>	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot
<i>Harvinainen:</i>	Kohonneet veren amylaasiarvot

* Tämäntyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä imatinibin markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploraatiivisissa tutkimuksissa

toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibialtistuksen kanssa ei välttämättä pystytä arvioimaan luotettavasti.

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

Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet

Hematologia

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

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

Biokemia

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Aikuiset

1200–1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1–10 päivän välillä): Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ihottumaa, eryteemaa, edeemaa, turvotusta, uupumusta, lihasnykäyksiä, trombosytopeniaa, pansytopeniaa, vatsakipua, päänsärkyä, vähentynyt ruokahalu.

1800–3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiinifosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiinityrosiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01XE01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

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

Suuri kansainvälinen avoin kontrolloimaton II vaiheen tutkimus tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisivaihetta. Lisäksi pieni määrä lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

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

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

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

Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien kroonista myelooista leukemiaa aikuisilla

	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi (n = 260)
	% potilaista (95 %:n luottamusväli)
Hematologinen vaste	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR) ¹	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste ²	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen	7 %
(Varmistettu ³) [95 %:n luottamusväli]	(2 %) [0,6–4,4]
Osittainen	8 %

¹ **Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):**
Täydellinen hematologinen vaste (CHR): [ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 × 10⁹/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta]
Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 × 10⁹/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 × 10⁹/l
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiilejä < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa.

² **Sytogeneettisen vasteen kriteerit:**
Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %).

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

Pediatriiset potilaat: I faasin suurenevin annoksin tehtyyn tutkimukseen osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML (n = 11) tai blastikriisissä oleva KML tai Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n = 15). Tutkimukseen osallistuneita potilaita oli ennen tutkimusta hoidettu tehokkaasti. 46 %:lle potilaista oli tehty luuydinsiirto ja 73 %:lle oli annettu kemoterapiaa useilla eri lääkeaineilla. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m²/vrk (n = 5), 340 mg/m²/vrk (n = 9), 440 mg/m²/vrk (n = 7) ja 570 mg/m²/vrk (n = 5). 9 kroonisen vaiheen KML:aa sairastavasta potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot ovat käytettävissä, 4 potilasta (44 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 3 potilasta (33 %) osittaisen sytogeneettisen vasteen. Huomattavan sytogeneettisen vasteen saavutti siis 77 % potilaista.

II faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m²/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä, ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan–Meierin estimaattiin perustuen.

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

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

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

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

Taulukko 3 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito

Tutkimus ADE10

Esivaihe	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m ² laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 6–7, 13–16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m ² laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² laskimoon (1 h) päivä 1; Ara-C 60 mg/m ² laskimoon, päivät 22–25, 29–32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/m ² laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suun kautta, päivät 1–20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–5; VM26 60 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–5

Tutkimus AAU02

Induktiohoito (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m ² laskimoon, päivät 1–3, 15–16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/m ² suun kautta, päivät 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² suun kautta, päivät 1–28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
--	---

Konsolidaatiohoito (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h laskimoon (3 h), päivät 1–4; Mitoksantroni 10 mg/m ² laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; Metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
Tutkimus ADE04	
Esivaihe	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m ² laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/m ² laskimoon, päivät 6–7, 13–14;
Induktiohoito II	CP 1 g/m ² laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m ² suun kautta, päivät 26–46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; Vindesiini 3 mg/m ² laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 4–5; Ara-C 2 × 2 g/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5
Tutkimus AJP01	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m ² laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–3; Vinkristiini 1,3 mg/m ² laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m ² /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m ² laskimoon (12 h välein), päivät 2–3, 4 hoitajaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m ² laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5
Tutkimus AUS01	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1–3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/m ² laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1–4 ja 11–14, vuorottain seuraavan lääkkityksen kanssa: MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m ² 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 keskushermostoprotektiiviksi 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/m²/vrk) ja intensiivisen kemoterapian yhdistelmähoitoa induktiohoidon jälkeen. Imatinibihoitoa annettiin jaksottaisesti kohorteissa 1–5. Imatinibihoidon kestoa pidennettiin ja aloittamista aikaistettiin kohorteittain: kohortissa 1 imatinibihoito oli vähiten intensiivistä ja kohortissa 5 intensiivisintä (ts. jatkuvan, päivittäisen imatinibihoidon kesto päivinä 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 historiallisiin verrokkeihin (44,8 %). 20 potilasta 50:stä (40 %) sai hematopieettisen kantasolusiirron kohortissa 5.

Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	VP-16 (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/m ² /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 ² 24 tunnin aikana laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² 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 ² /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktiojakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² 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 ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² /12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktiojakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² 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 ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² /12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Ylläpito (8 viikon hoitajaksot) Hoitajaksot 1–4	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² 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 ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5 ja 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/m ² , laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitajaksot) Hoitosykli 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 ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5 ja 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitajakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m ² /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitajaksot) Hoitajaksot 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5 ja 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m ² /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:stä oli arviointikelpoisia. 353 potilaalta ei kerätty ensisijaisia vastetietoja (an expanded access program). Koko potilasjoukossa (411 potilasta, joilla oli uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL) taudin etenemiseen kulunut mediaaniaika vaihteli 2,6 kuukaudesta 3,1 kuukauteen, ja kokonaiselossaoloajan mediaani 401 arviointikelpoisella

potilaalla vaihteli 4,9 kuukaudesta 9 kuukauteen. Tiedot olivat samanlaiset, kun analyysi tehtiin uudelleen ja mukaan otettiin vain 55-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat.

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

Imatinibin käytöstä tässä käyttöaiheessa on hyvin vähän kokemusta, ja se perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kliinistä hyötyä tai elinajan pitenemistä ei ole osoitettu yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-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 imatinibi-vuorokausiannoksen mediaani oli 264 mg (vaihteluväli 100–400 mg) ja hoidon mediaanikesto 7,2 v (vaihteluväli 0,1–12,7 v). Koska kyseessä oli havainnoiva rekisteri, oli hematologisia arviointeja saatavilla 22, sytogeneettisiä arviointeja 9 ja molekulaarisia arviointeja 17 tutkimukseen otetuista 23 potilaasta. Jos konservatiivisesti oletetaan, että ne potilaat, joilta tietoja ei ollut saatavilla, eivät saavuttaneet vastetta, niin 20 potilasta 23:sta (87 %) saavutti täydellisen hematologisen vasteen, 9 potilasta 23:sta (39,1 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 11 potilasta 23:sta (47,8 %) saavutti molekulaarisen vasteen. Jos vasteprosentit lasketaan potilaista, joilta on tiedossa vähintään yksi validi 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. Eräässä julkaisussa annettiin äskettäin uutta tietoa kuudesta näistä 11 potilaasta, ja tietojen mukaan kaikki kuusi ovat edelleen sytogeneettisessä remissiossa (vaihteluväli 32–38 kuukautta). Samassa julkaisussa raportoitiin pitkäaikaisseurantatietoja 12 potilaasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti ja PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä (5 potilasta B2225-tutkimuksesta). Näillä potilailla 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/m²/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 monentyypisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100–1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa 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 α -fuusiokinaasipositiivisiksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFR α -positiivisiksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFR α -fuusiokinaasipositiivista potilasta saavutti 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/m²/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 imatinibivalmistetta annoksella 800 mg/vrk. DFSP-potilaiden ikä oli 23–75 vuotta; sairaus oli metastaattinen ja uusiutunut paikallisesti alkuvaiheen resektioleikkauksen jälkeen, eikä soveltunut uuteen resektioleikkaukseen tutkimukseenottoajankohtana. Hoidon vaikutusta arvioitiin ensisijaisesti objektiivisten vasteosenttien perusteella. Yhdeksällä tutkimukseen otetuista 12 potilaasta saavutettiin vaste (1 täydellinen ja 8 osittaista vastetta). Kolme osittaisen vasteen saavuttanutta potilasta parantui myöhemmin kokonaan leikkauksella. B2225-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli 6,2 kk ja pisin hoitoaika 24,3 kk. Viidessä julkaistussa tapauskertomuksessa on kuvattu kuusi muuta imatinibihoitoa saanutta DFSP-potilasta, 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/m²/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat osittaisen ja/tai täydellisen vasteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imatinibin farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

Plasmafarmakokinetiikka

Suun kautta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun imatinibin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 18 h, minkä perusteella kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu on riittävä. Suun kautta annetun imatinibin AUC-keskiarvo suureni lineaarisesti ja suhteessa annokseen suurennettaessa annoksia alueella 25–

1 000 mg. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvassa annostelussa, ja kumuloituminen oli 1,5–2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun annos otettiin kerran vuorokaudessa.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Farmakokinetiikka lapsilla

Kuten aikuisilla potilailla, lapsipotilailla, sekä I vaiheen että II vaiheen tutkimuksissa, imatinibi imeytyi nopeasti suun kautta annettaessa. Annokset 260 ja 340 mg/m²/vrk lapsilla aiheuttivat samankaltaisen altistuksen kuin annokset 400 mg ja 600 mg aikuisilla. AUC_(0–24)-arvojen vertailu päivinä yksi ja kahdeksan käytettäessä annosta 340 mg/m²/vrk paljasti lääkeaineen 1,7-kertaisen kumuloitumisen toistuvan kerran vuorokaudessa annostelun yhteydessä.

Hematologista sairautta (KML, Ph+ ALL tai muu imatinibilla hoidettava hematologinen sairaus) sairastavilla pediatriisilla potilailla toteutetun poolatun populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella imatinibin puhdistuma suurenee kehon pinta-alan suurentuessa. Kehon pinta-alan vaikutuksen suhteen tehtyjen korjausten jälkeen muilla demografisilla tekijöillä, kuten iällä, painolla ja painoindeksillä, ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia imatinibialtistukseen. Analyysi vahvisti, että imatinibialtistus oli samaa luokkaa pediatriisilla potilailla, jotka saivat 260 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 400 mg kerran vuorokaudessa) tai 340 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 600 mg kerran vuorokaudessa), ja aikuispotilailla, jotka saivat imatinibia 400 mg tai 600 mg kerran vuorokaudessa.

Elintoimintojen heikkeneminen

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Imatinibi ei ollut genotoksinen *in vitro* bakteereilla tehdyssä solutestissä (Ames-testi), *in vitro* -nisäkässolutestissä (hiiren lymfooma) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä. Imatinibilla havaittiin genotoksista vaikutusta *in vitro* nisäkässolutestissä (kiinanhamsterin munasarja) klastogeenisuuden (kromosomien poikkeavuus) esiintyessä metabolisen aktivaation yhteydessä.

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

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

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

Nuorilla rotilla (päivät 10–70 syntymän jälkeen) suoritettussa kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei todettu uusia kohde-elimiä niiden tunnettujen kohde-elinten lisäksi, jotka on todettu aikuisilla rotilla. Nuorilla eläimillä suoritettussa 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/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla. Lisäksi kuolleisuutta todettiin nuorilla eläimillä (vieroitusvaiheen aikoihin) noin 2 kertaa suuremmalla altistuksella kuin mitä suurin suositeltu annos, 340 mg/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla.

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

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinooma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5- tai 0,3-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Lapsilla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinooma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaisytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista lapsilla (AUC:n perusteella) annostasolla 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen (E 463)

Povidoni (E 1201)

Krospovidoni (tyyppi A) (E 1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)

Magnesiumstearaatti (E 572)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 400

Talkki (E 553b)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Imatinib Fresenius Kabi 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus.

Pakkaukset sisältävät 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Imatinib Fresenius Kabi 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus.

Pakkaukset sisältävät 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 33724

400 mg: 33725

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.06.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.5.2019