

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imatinib ratiopharm on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (BCR-ABL) -positiivista (Ph+) kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavien aikuis- ja lapsipotilaiden hoitoon, kun sairaus on vasta diagnosoitu eikä luuytimensiirron katsota soveltuvan ensisijaiseksi hoidoksi.
- Philadelphia-kromosomipositiivista kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuis- ja lapsipotilaidenhoitoon, kun sairaus on kroonisessa vaiheessa ja alfa-interferonihoito on epäonnistunut tai kun sairaus on blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa.
- aikuis- ja lapsipotilaiden vasta diagnosoidun Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL) hoitoon kemoterapian osana.
- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.
- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihütaalekasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.
- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFR $\alpha$ :n uudelleenjärjestäytymistä.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib ratiopharm on tarkoitettu:

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

Näyttö imatinibin tehosta aikuis- ja lapsipotilaiden KML:ssä perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja havaittuun aikaan ilman merkkejä taudin etenemisestä, Ph+ ALL:issa ja MDS/MPD:ssä hematologiseen ja sytogeneettiseen vasteeseen, HES:ssä/CEL:ssä hematologisten vasteiden määrään ja aikuispotilaiden GIST:issä, jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut ja DFSP:ssä objektiivisten vasteiden määrään, sekä liitännäishoidetussa GIST:issä uusiutumisen vapaaseen eloonjäämiseen. Imatinibin käytöstä on hyvin vähän kokemusta potilailla, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä / myeloproliferatiivinen sairaus ja siihen liittyvää PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä (ks. kohta 5.1). Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:ää lukuun ottamatta kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa tai 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 ratiopharm 100 mg*

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

### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

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

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

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

### Annostus aikuispotilaiden KML:n hoidossa

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

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

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

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

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

#### Annostus lapsipotilaiden KML:n hoidossa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Annostus hypereosinofiilissä oireyhtymässä (HES) / kroonisessa eosinofiilissä leukemiassa (CEL)

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Imatinib ratiopharm -annos on  $100 \text{ mg}/\text{vrk}$ .

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)

Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu Imatinib ratiopharm -annos on  $400 \text{ mg}/\text{vrk}$ .

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

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

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

Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Imatinib ratiopharm -annos on  $800 \text{ mg}/\text{vrk}$ .

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

*Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

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

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

### Hematologiset haittavaikutukset

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

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

		<p>3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annosta pienennetään edelleen 200 mg:aan/m<sup>2</sup>.</p> <p>4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä edelleenkaan liity leukemiaan, imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombosyytti-arvo <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, minkä jälkeen hoitoa jatketaan annoksella 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
Dermatofibrosarcoma protuberans (aloitusannos 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/l$	<p>1. Imatinibihoito keskeytetään, kunnes ANC on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombosyytti-arvo <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg.</p> <p>3. Jos ANC palaa tasolle <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> ja/tai trombosyytti-arvo tasolle <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.</p>
<p>ANC = absoluuttinen neutrofiiliarvo  <sup>a</sup> silloin kun hoito on kestänyt vähintään yhden kuukauden</p>		

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

Maksan toimintahäiriöiden luokittelu:

Maksan toimintahäiriö	Maksan toimintakoe-arvot
Lievä	Kokonaisbilirubiini: $1,5 \times \text{ULN}$ ASAT: $> \text{ULN}$ (voi olla normaali tai alle viitevälin ylärajan, jos kokonaisbilirubiini on yli ylärajan)
Keskivaikea	Kokonaisbilirubiini: $> 1,5\text{--}3,0 \times \text{ULN}$ ASAT: mikä tahansa arvo
Vaikea	Kokonaisbilirubiini: $> 3\text{--}10 \times \text{ULN}$ ASAT: mikä tahansa arvo

ULN = sairaalakohtainen viitevälin yläraja

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

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

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

#### Kilpirauhasen vajaatoiminta

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

#### Maksatoksisuus

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

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

#### Nesteen kertyminen elimistöön

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

#### Sydänsairaus

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

Yksittäistapauksissa on ilmennyt kardiogeenista sokkia ja vasemman kammion toimintahäiriöitä, jotka ovat liittyneet HES-solujen degranulaatioon imatinibihoidon aloituksen yhteydessä, kun potilaalla on

ollut hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja sydänlihakseen on muodostunut piileviä eosinofiilisia kertymiä. Tilan on ilmoitettu menneen ohi, kun potilaille on annettu systeemisiä steroideja, verenkiertoa on tuettu ja imatinibihoito on väliaikaisesti keskeytetty. Imatinibihoiton yhteydessä on melko harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu esiintyneen sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia, joten imatinibihoiton hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista, jos potilaalla on hypereosinofiilinen oireyhtymä tai krooninen eosinofiilinen leukemia.

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

#### Maha-suolikanavan verenvuoto

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

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

#### Tuumorilyysioireyhtymä

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

#### Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

#### Fototoksisuus

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

#### Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauksia Imatinib ratiopharm -hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Imatinib ratiopharm -hoitoa saavalla potilaalla havaitaan tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyviä laboratorio- tai kliinisiä löydöksiä, hoito on keskeytettävä ja tromboottisesta mikroangiopatiasta on tehtävä perusteellinen arvio, johon sisältyy ADAMTS13-aktiivisuuden ja ADAMTS13-vasta-aineiden



määritys. Jos ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on samanaikaisesti alentunut, Imatinib ratiopharm -hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

#### Laboratoriokokeet

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Imatinibia saaneiden lasten ja esimurrosikäisten kasvun on joissakin tapauksissa ilmoitettu hidastuneen. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. On suositeltavaa seurata lapsipotilaiden kasvua tarkoin imatinibihoiton aikana (ks. kohta 4.8).

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

#### Lääkeaineet, jotka voivat suurentaa plasman imatinibi-pitoisuutta:

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

#### Lääkeaineet, jotka voivat pienentää plasman imatinibi-pitoisuutta:

Imatinibi-altistus voi pienentyä merkittävästi ja hoidon epäonnistumisen riski voi suurentua, jos imatinibia käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n indusorien kanssa (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoini, primidoni ja *Hypericum perforatum* eli mäkikuisma). Kun esihoidona annettiin useita 600 mg:n rifampisiiniannoksia ja sitten 400 mg:n kerta-annos imatinibia,  $C_{max}$  pieneni vähintään 54 % ja AUC<sub>(0-∞)</sub> 74 % verrattuna ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin. Tulokset olivat samankaltaisia, kun pahanlaatuista gliomaa sairastavat potilaat saivat samanaikaisesti imatinibihoitoa ja entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä, kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Plasmasta mitattu imatinibin AUC-arvo pieneni 73 % verrattuna niiden potilaiden arvoihin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia

epilepsialääkkeitä. Rifampisiin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n induosorien ja imatinibin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 vuorokauden ajan Imatinib ratiopharm -hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

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

## Imetys

Imatinibin kulkeutumisesta äidinmaitoon on vain vähän tietoa. Kahta imettävää naista koskeneissa tutkimuksissa havaittiin, että imatinibi ja sen aktiivinen metaboliitti voivat kulkeutua äidinmaitoon. Yhdeltä potilaalta määritetty äidinmaidon ja plasman imatinibipitoisuuden suhde oli 0,5 ja metaboliittipitoisuuden 0,9, mikä viittaa siihen, että metaboliittia kulkeutuu äidinmaitoon enemmän. Imatinibin ja sen metaboliitin yhteispitoisuuden sekä lasten vuorokauden aikana saaman äidinmaidon enimmäismäärän perusteella kokonaisaltistuksen oletetaan olevan pieni (n. 10 % suositellusta annoksesta). Koska pienten imatinibiannosten vaikutusta imeväiseen ei tunneta, naisten ei pidä imettää Imatinib ratiopharm -hoidon aikana eikä 15 vuorokauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen.

## Hedelmällisyys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Kliinisissä KML-tutkimuksissa lääkkeen käytön lopetti lääkkeisiin liittyneiden haittavaikutusten vuoksi 2,4 % vasta diagnosoiduista potilaista, 4 % taudin myöhäisen kroonisen vaiheen potilaista, 4 % akseleraatiovaiheen potilaista ja 5 % blastikriisipotilaista. Näistä potilaista muut kuin vasta diagnosoidut potilaat olivat aloittaneet tutkimuslääkkeen käytön interferonihoidon epäonnistuttua. GIST-tutkimuksessa 4 % potilaista lopetti lääkkeen käytön lääkkeeseen liittyneiden haittavaikutusten vuoksi.

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

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

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

### **Haittavaikutukset**

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

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

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

### **Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset**

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen:	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofaryngiitti, keuhkokuume <sup>1</sup> , sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektio, influenssa, virtsatieinfektio, maha-suolituloehdus, sepsis
Harvinainen:	Siini-infektio
Tuntematon:	Hepatiitti B:n uudelleenaktivaatio*
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Harvinainen:	Tuumorilyysioireyhtymä
Tuntematon:	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	Anafylaktinen sokki*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen:	Neutropenia, trombositopenia, anemia
Yleinen:	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen:	Trombositemia, lymfosytopenia, luuydinlama, eosinofilia, lymfadenopatia
Harvinainen:	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus
Melko harvinainen:	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun heikentyminen, elimistön kuivuminen, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
Harvinainen:	Hyperkalemia, hypomagnesemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	Unettomuus
Melko harvinainen:	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
Harvinainen:	Sekavuustila
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	Päänsärky <sup>2</sup>
Yleinen:	Heitehuimaus, parestesia, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
Melko harvinainen:	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistin heikkeneminen, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
Harvinainen:	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermon tulehdus

Tuntematon:	Aivoturvotus*
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
Melko harvinainen:	Silmien ärtyminen, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, luomitulehdus, makulaturvotus
Harvinainen:	Kaihi, glaukooma, näköhermon nystyn turvotus
Tuntematon:	Lasiaisen verenvuoto*
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen:	Kiertohuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen:	Sydämentykytys, takykardia, sydämen vajaatoiminta <sup>3</sup> , keuhkopöhö
Harvinainen:	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydämenpysähdys, sydäninfarkti, rasisurintakipu, perikardiumeffuusio
Tuntematon:	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
<b>Verisuonisto<sup>4</sup></b>	
Yleinen:	Punastuminen, verenvuoto
Melko harvinainen:	Hypertensio, verenpurkauma, kovakalvonalainen verenpurkauma, kehon ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaud'n oireyhtymä
Tuntematon:	Tromboosi/embolia*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen:	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
Melko harvinainen:	Pleuraeffuusio <sup>5</sup> , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
Harvinainen:	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti, keuhkoverenvuoto
Tuntematon:	Akuutti hengitysvajaus <sup>11</sup> *, interstitielli keuhkosairaus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ruoansulatusvaivat, vatsakipu <sup>6</sup>
Yleinen:	Ilmavaivat, vatsan pingotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, mahatulehdus
Melko harvinainen:	Suutulehdus, suun haavaumat, maha-suolikanavan verenvuoto <sup>7</sup> , röyhtäily, meleena, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennus, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
Harvinainen:	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
Tuntematon:	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen:	Maksaentsyymiarvojen suurentuminen
Melko harvinainen:	Hyperbilirubinemia, maksatulehdus, keltaisuus
Harvinainen:	Maksan vajaatoiminta <sup>8</sup> , maksanekroosi
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Hyvin yleinen:	Periorbitaalinen turvotus, dermatiitti/ekseema/ihottuma
Yleinen:	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, eryteema, alopesia, yöhikoilu, valoherkkyysoireyhtymä
Melko harvinainen:	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, ekkymoosi, lisääntynyt mustelma-alttius, hypotrikoosi, ihon hypopigmentaatio, kesivä ihottuma, kynsien katkeilu, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset, pannikuliitti (mukaan lukien kyhmyruusu)
Harvinainen:	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatiitti (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioedeema, rakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Tuntematon:	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*

<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen:	Lihasspasmit ja -krampit, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, mm. lihaskipu <sup>9</sup> , nivelkipu, luukipu <sup>10</sup>
Yleinen:	Nivelten turvotus
Melko harvinainen:	Nivelten ja lihasten jäykkyys
Harvinainen:	Lihasheikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia
Tuntematon:	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkaneuroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinainen:	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tihentynyt virtsaamistarve
Tuntematon:	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinainen:	Gynekomastia, erektiohäiriö, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, seksuaaliset toimintahäiriöt, nännikipu, rintojen suureneminen, kivespussin turvotus
Harvinainen:	Hemorraginen keltarauhanen / hemorraginen munasarjakysta
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen:	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
Yleinen:	Heikkous, kuume, anasarka, vilunväristykset, jäykkyys
Melko harvinainen:	Rintakipu, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleinen:	Painon nousu
Yleinen:	Painon lasku
Melko harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden suurentuminen, veren kreatiiniinipitoisuuden suurentuminen, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suurentuminen, veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suurentuminen
Harvinainen:	Veren amylaasipitoisuuden suurentuminen

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

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*

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).

### Laboratorioarvojen poikkeavuudet

#### *Hematologia*

KML-potilailla on johdonmukaisesti todettu kaikissa tutkimuksissa sytopenioita, etenkin neutropeniaa ja trombosytopeniaa, ja tiedot viittaavat siihen, että ne ovat yleisempiä suuria,  $\geq 750$  mg:n annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös KML:n vaiheesta: kolmannen ja neljännen asteen neutropenia (ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombosytopenia (trombosyyttiarvo  $< 50 \times 10^9/l$ ) olivat 4–6 kertaa yleisempiä blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa (neutropenia 59–64 % ja trombosytopenia 44–63 %) kuin vasta diagnosoidun KML:n kroonisessa vaiheessa (neutropenia 16,7 % ja trombosytopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidun KML:n kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa (ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja 4. asteen trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo  $< 10 \times 10^9/l$ )  $< 1$  %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2–3 viikkoa ja trombosytopeniajaksojen 3–4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä imatinibihoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen sytopeniat, kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia. Niitä ilmenee yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

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

#### *Veren biokemia*

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

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

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

### *Aikuiset*

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

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

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinityrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EA01

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Imatinibi on myös verihütaalekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja kantasolutekijän (SCF) reseptorityrosiinikinaasin, c-Kit, estäjä ja se estää PDGF- ja SCF-välitteisiä solutapahtumia. *In vitro*, ruuansulatuskanavan stroomakasvainsoluissa, joissa aktivaattorina toimii *kit*-mutaatio, imatinibi estää soluproliferaatiota ja aiheuttaa apoptoosia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrosiinikinaasien



konstitutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n, MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

#### Kroonista myeloista leukemiaa koskevat kliiniset tutkimukset

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

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

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

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

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

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

<b>(Parhaat vasteet)</b>	Imatinibi n=553	Alfainterferoni+ sytarabiini n=553
<b>Hematologinen vaste</b>		
Täydellisten hematologisten vasteiden määrä n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[94,7 %; 97,9 %]	[52,4 %; 60,8 %]
<b>Sytogeneettinen vaste</b>		
Huomattava vaste n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 %:n luottamusväli]	[85,7 %; 91,1 %]	[19,9 %; 27,1 %]
Täydellinen sytogeneettinen vaste n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Osittainen sytogeneettinen vaste n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekulaarinen vaste**</b>		
Huomattava vaste 12 kuukauden kohdalla (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Huomattava vaste 24 kuukauden kohdalla (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Huomattava vaste 84 kuukauden kohdalla (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
* p<0.001, Fisherin eksakti testi		
** molekulaariset vasteet prosentteina perustuvat saatavilla oleviin näytteisiin		
<b>Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):</b>		
Valkosolunäärä < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, verihiutaleiden määrä < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myelosyyttejä+metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luumuutimenulkoista sairautta.		
<b>Sytogeneettisen vasteen kriteerit:</b> täydellinen (0 % Ph+ -metafaaseja), osittainen (1–35 %), vähäinen (36–65 %) tai minimaalinen (66–95 %). Huomattava vaste (0–35 %) kattaa sekä täydellisen että osittaisen vasteen.		
<b>Huomattavan molekulaarisen vasteen kriteerit:</b> perifeerisessä veressä ≥ 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl transkriptien määrässä (mitattuna reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteiskopioijaentsyymi-PCR-menetelmällä) standardoituun lähtötilanteeseen verrattuna.		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Myeloinen blastikriisi:* Tutkimukseen otettiin 260 potilasta, joilla oli myeloinen blastikriisi. Heistä 95 (37 %) oli saanut aiemmin solunsalpaajia joko akseleraatiovaiheen tai blastikriisin hoitoon ("aiemmin hoitoa saaneet potilaat"), kun taas 165 potilasta (63 %) ei ollut saanut aiempaa hoitoa ("aiemmin hoitamattomat potilaat"). Ensimmäisten 37 potilaan aloitusannos oli 400 mg, mutta tutkimussuunnitelmaa muutettiin siten, että myös suurempi annos oli mahdollinen, ja loppujen 223 potilaan aloitusannos oli 600 mg.

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

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

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

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

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

II vaiheen avoimeen, yhdessä hoitoryhmässä tehtyyn monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 pediatria potilasta, joilla oli vasta diagnosoitu, aiemmin hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m<sup>2</sup>/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä, ellei annokseen vaikuttavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean vasteen potilailla, joiden KML oli vasta diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste havaittiin 78 %:lla potilaista, kun hoito oli kestänyt 8 viikkoa. Täydellisen hematologisen vasteen osuus oli huomattava, ja siihen liittyi myös

täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisten tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste havaittiin 16 %:lla potilaista ja huomattava sytogeneettinen vaste 81 %:lla potilaista. Useimmilla potilailla täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittymiseen kului 3–10 kuukautta. Vasteen kehittymiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna.

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

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

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

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

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

<b>Tutkimus ADE10</b>	
Esivaihe	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 6–7, 13–16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> laskimoon, päivät 22–25, 29–32
Konsolidaatiohoi-dot I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suun kautta, päivät 1–20

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

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

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

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

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



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

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

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

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

*Uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL:* Kun imatinibia annettiin monoterapiana potilaille, joilla oli uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL, saavutettiin hematologinen vaste 30 %:lla (täydellinen vaste, 9 %) ja huomattava sytogeneettinen vaste 23 %:lla. Kaikkiaan 53 potilasta 411:sta oli arviointikelpoisia. 353 potilaalta ei kerätty ensisijaisia vastetietoja (an expanded access program). Koko potilasjoukossa (411 potilasta, joilla oli uusiutunut/vaikeahoitoinen Ph+ ALL), taudin etenemiseen kulunut mediaaniaika vaihteli 2,6 kuukaudesta 3,1 kuukauteen, ja kokonaisuudessaan 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 eloonjäämisen parantumista ei ole osoitettu yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyypisille potilaille, joilla oli henkeä uhkaavia sairauksia, jotka liittyivät Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tähän tutkimukseen osallistui myös 7 potilasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä / myeloproliferatiivinen tauti. He saivat imatinibia annoksena 400 mg/vrk. Kolme potilasta saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja yksi potilas osittaisen hematologisen vasteen. Alkuperäisen analyysin tekemisvaiheessa neljällä potilaalla todettiin PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, ja näistä potilaista kolme saavutti hematologisen vasteen (2 täydellisen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen). Nämä potilaat olivat 20 - 72-vuotiaita.

Hoidon pitkäaikaisturvallisuus- ja tehotietojen keräämiseksi toteutettiin havainnoiva rekisteritutkimus (tutkimus L2401). Siihen otettiin imatinibihoitoa saavia potilaita, joilla oli myeloproliferatiivisia kasvaimia ja PDGFR-β-geenin uudelleenjärjestymä. Rekisteri sisälsi 23 potilasta, joiden imatinibivuorokausiannoksen mediaani oli 264 mg (vaihteluväli 100–400 mg) ja hoidon mediaanikesto 7,2 v (vaihteluväli 0,1–12,7 v). Koska kyseessä oli havainnoiva rekisteri, oli hematologisia arviointeja saatavilla 22, sytogeneettisiä arviointeja 9 ja molekulaarisia arviointeja

17 potilaasta. Jos konservatiivisesti oletetaan, että ne potilaat, joilta tietoja ei ollut saatavilla, eivät saavuttaneet vastetta, niin 20 potilasta 23:sta (87 %) saavutti täydellisen hematologisen vasteen, 9 potilasta 23:sta (39,1 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 11 potilasta 23:sta (47,8 %) saavutti molekulaarisen vasteen. Jos vasteprocentit lasketaan potilaista, joilta on tiedossa vähintään yksi validi arviointitulos, täydellisen hematologisen vasteen saavutti 20 potilasta 22:sta (90,9 %), täydellisen sytogeneettisen vasteen 9 potilasta 9:stä (100 %) ja molekulaarisen vasteen 11 potilasta 17:stä (64,7 %).

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

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

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

Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyppisille potilaille, joilla oli henkeä uhkaavia sairauksia liittyen Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä / krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100 - 1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa tapauksertomuksessa ja tapaussarjassa on annettu tietoa 162 potilaasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä / krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka saivat imatinibia annoksena 75 - 800 mg/vrk. Sytogeneettiset poikkeavuudet arvioitiin tässä 176 potilaan kokonaispopulaatiossa 117 potilaalta. Näistä 117 potilaasta 61 todettiin FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fuusiokinaasiposiitiviksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positiiviksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ - fuusiokinaasiposiitivista potilasta saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, joka säilyi kuukausien ajan (vaihteluväli 1+ – 44+ kuukautta raportointivaiheeseen mennessä). Erään tuoreen julkaisun tietojen mukaan näistä 65 potilaasta 21 saavutti myös täydellisen molekulaarisen remission. Seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta (vaihteluväli 13 - 67 kuukautta). Nämä potilaat olivat 25 - 72 -vuotiaita. Tutkijat ovat raportoineet tapauksertomuksissa myös oireiston ja elinten toimintahäiriöiden paranemista. Paranemista raportoitiiin 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 annoksina 300 mg/m<sup>2</sup>/vrk tai 200 - 400 mg/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, täydellisen sytogeneettisen vasteen ja/tai täydellisen molekulaarisen vasteen.

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

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

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

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

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

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

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

### Kliiniset tutkimukset liittänoishoidon GISTistä

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

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

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

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

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

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

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

Toisessa avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (SSG XVIII/AIO) verrattiin 12 kk ja 36 kk kestäneitä imatinibihoitoja (400 mg/vrk) potilailla, joille oli tehty GIST-kasvaimen resektio ja joita koski jokin seuraavista: kasvaimen halkaisija  $> 5$  cm ja mitoosiaktiivisuus  $> 5/50$  HPF-kenttä (high power field); kasvaimen halkaisija  $> 10$  cm ja mikä tahansa mitoosiaktiivisuus; tai minkä tahansa kokoinen kasvain ja mitoosiaktiivisuus  $> 10/50$  HPF tai kasvain revennyt vatsaonteloon.

Tutkimukseen otettiin mukaan ja satunnaistettiin yhteensä 397 potilasta (199 potilasta 12 kuukauden ryhmään ja 198 potilasta 36 kuukauden ryhmään). Mediaani-ikä oli 61 vuotta (jakauma 22–84 vuotta).

Seuranta-ajan mediaani oli 54 kk (satunnaistamisajankohdasta tiedonkeruun päättymiseen). Ensimmäisen potilaan satunnaistamisesta tiedonkeruun päättymiseen kului yhteensä 83 kk.

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

36 kk imatinibihoito pidensi RFS:ää merkitsevästi verrattuna 12 kk imatinibihoitoon (kokonaisriskisuhde [HR] = 0,46 [0,32, 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Taulukko 8, Kuva 1).

36 kk imatinibihoito pidensi merkitsevästi myös kokonaiselossaoloa verrattuna 12 kk imatinibihoitoon (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Taulukko 8, Kuva 2).

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

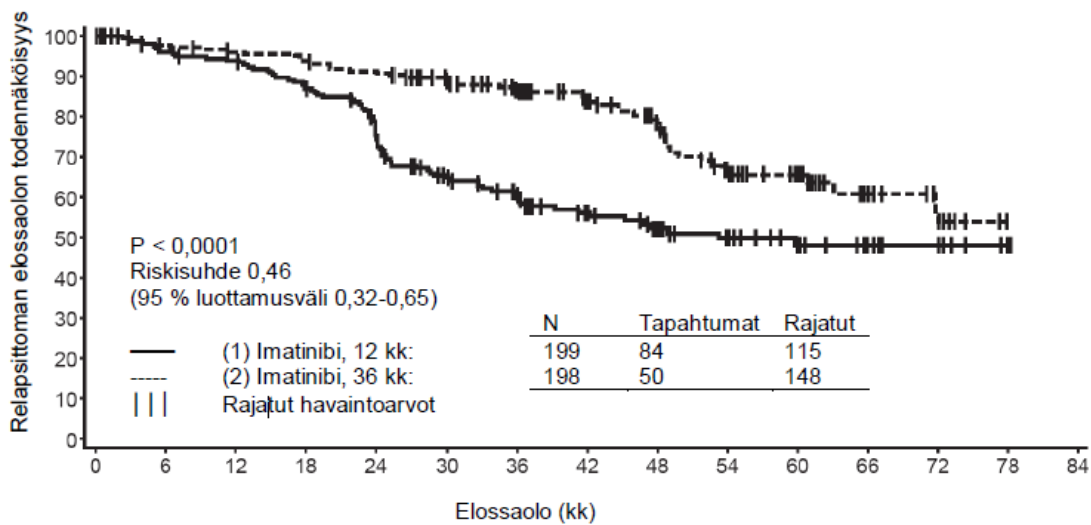
Kuolemantapauksia oli 12 kk hoitoryhmässä yhteensä 25 ja 36 kk ryhmässä 12.

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

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

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

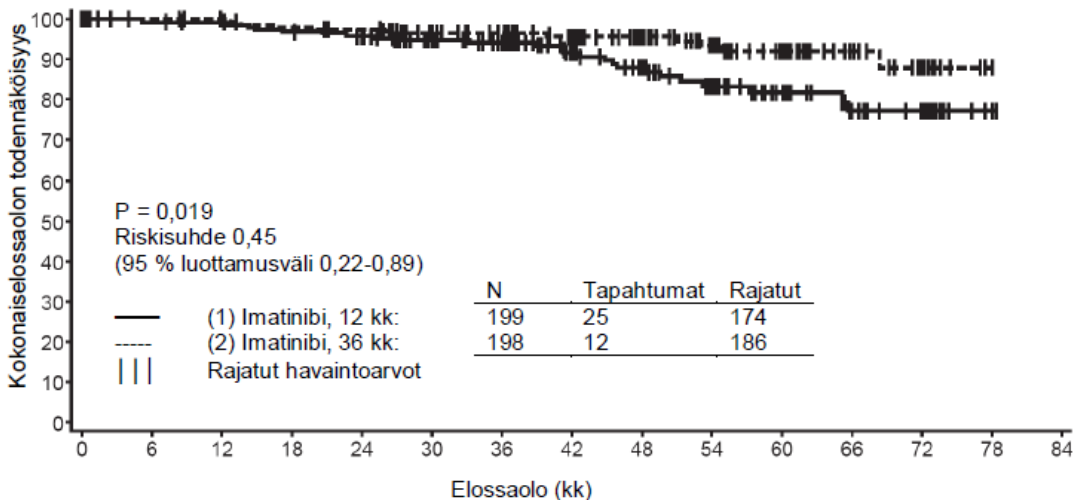
**Kuva 1 Ensisijaisen päätte tapahtuman (relapsiton elossaolo, RFS) Kaplan - Meier-estimaatit (ITT-populaatio)**



Potilaita : Tapahtumia

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

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



Potilaita : Tapahtumia

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

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

### Kliiniset tutkimukset dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP) hoidossa

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

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imatinibin farmakokineetiikka

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

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



flukonatsoli ( $IC_{50}$  118 mikromol/l) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voisi olla kliinistä merkitystä.

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

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka plasmassa

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

#### Farmakokinetiikka GIST potilailla

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

#### Populaatiofarmakokinetiikka

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

#### Farmakokinetiikka lapsilla

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

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

(enintään 600 mg kerran vuorokaudessa), ja aikuispotilailla, jotka saivat imatinibia 400 mg tai 600 mg kerran vuorokaudessa.

#### Elinten vajaatoiminta

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

Imatinibia ei katsottu genotoksiseksi bakteereilla *in vitro* tehdyssä solutestissä (Amesin testi), *in vitro* nisäkässolutestissä (hiiren lymfooma) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä. Imatinibilla havaittiin genotoksisia klastogeenisiä vaikutuksia (kromosomien poikkeavuuksia) *in vitro* nisäkässolutestissä (kiinanhamsterin munasarja) metabolisen aktivaation yhteydessä. Kaksi valmistusprosessin välituotetta, joita on myös lopullisessa valmisteessa, ovat Amesin testin mukaan mutageenisia. Toinen näistä välituotteista sai aikaan positiivisen tuloksen myös hiiren lymfoomatestissä.

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

jälkeiset sikiönmenetykset lisääntyivät merkittävästi ja elävien sikiöiden määrä pieneni. Tätä ei havaittu, kun annokset olivat  $\leq 20$  mg/kg.

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

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

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

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

Esinahka- ja häpykielirauhasen alueilla havaittiin papilloomaa/karsinoomaa, kun imatinibia annettiin 30 mg/kg/vrk tai enemmän. Tällöin altistus oli noin 0,5 ja 0,3 kertaa aikuisen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä ja 0,4 kertaa lapsen altistus (AUC-arvon perusteella) annoksen  $340 \text{ mg/m}^2$ /vrk yhteydessä. Suurin annos, jota käytettäessä vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Kun annos oli 60 mg/kg/vrk, havaittiin munuaisten adenoomaa/karsinoomaa, virtsarakon ja virtsaputken papilloomaa, ohutsuolen adenokarsinomia, lisäkilpirauhasten adenomia, hyvän- ja pahanlaatuisia lisämunuaissytimen kasvaimia ja mahalaukun rauhasettoman osan papilloomia/karsinomia. Tällöin altistus oli noin 1,7 ja 1 kertaa aikuisen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä ja 1,2 kertaa lapsen vuorokausialtistus (AUC-arvon perusteella) annoksen  $340 \text{ mg/m}^2$ /vrk yhteydessä. Suurin annos, jota käytettäessä vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

Tämän rotilla tehdyn karsinogeenisuustutkimuksen löydösten mekanismeja ja merkitystä ihmisille ei ole vielä selvitetty.

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiäidin

kalsiumvetyfosfaatti

krosprovidoni

magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste:

makrogoli

polyvinyylialkoholi

talkki

titaanidioksidi (E 171)

keltainen rautaoksidi (E 172)

punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Tablettipurkit: Kesto aika avaamisen jälkeen on 3 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al-läpipainopakkaus

OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaus

HDPE-tablettipurkit, joissa on polypropyleenista (PP) valmistetut sulkimet.

#### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

Pakkaus koot: 60 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa

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

Pakkaus koot: 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia tablettipurkeissa.

#### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

Pakkaus koot: 30 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa

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

Pakkaus koot: 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia tablettipurkeissa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg:	30553
400 mg:	30554

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.3.2014  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.3.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.4.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter  
Imatinib ratiopharm 400 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller imatinibmesilat i en mängd som motsvarar 100 mg imatinib.  
En filmdragerad tablett innehåller imatinibmesilat i en mängd som motsvarar 400 mg imatinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad

#### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

Imatinib ratiopharm 100 mg filmdragerade tabletter är mörkgula eller brunorange, runda och filmdragerade samt försedda med en brytskåra på den ena sidan. Tabletterna är präglade med "IT" och "1" på var sin sida om brytskåran.

Varje tablett kan delas i två lika stora doser.

#### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

Imatinib ratiopharm 400 mg filmdragerade tabletter är mörkgula eller brunorange, avlånga och filmdragerade samt försedda med en brytskåra på den ena sidan. Tabletterna är präglade med "IT" och "4" på var sin sida om brytskåran.

Varje tablett kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib ratiopharm är indicerat för behandling av

- vuxna och barn med nydiagnostiserad Philadelphiakromosom-(BCR-ABL)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- vuxna och barn med Philadelphiakromosompositiv KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris.
- vuxna och barn med nyligen diagnostiserad Philadelphiakromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) tillsammans med kemoterapi.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi.
- vuxna med myelodysplastiskt syndrom / myeloproliferativ sjukdom (MDS/MPD) förenat med re-arrangemang av platelet-derived growth factor receptor (PDGFR).
- vuxna patienter med avancerat hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL) med FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -re-arrangemang.

Effekten av imatinib på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib ratiopharm är indicerat för:

- behandling av vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resecerbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST)

- adjuvant behandling av vuxna patienter som löper en signifikant risk för recidiv efter resektion av Kit (CD117)-positiv GIST. Patienter som löper låg eller mycket låg risk för återfall ska inte få adjuvant behandling.
- behandling av vuxna patienter med icke-resecerbart dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) och vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera.

Hos vuxna och barn baseras effekten av imatinib på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML på hematologisk och cytogenetisk respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL och på objektiv tumörrespons hos vuxna patienter vid icke-resecerbar och/eller metastaserande GIST och DFSP och på återfallsfri överlevnad vid adjuvant GIST. Erfarenheten med imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med re-arrangemang av PDGFR-genen är mycket begränsad (se avsnitt 5.1). Utöver studier gällande nydiagnosticerad KML, har inga kontrollerade studier som skulle visa på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar utförts.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen skall inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hematologiska maligniteter och maligna sarkom.

### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

Om dosen uppgår till minst 400 mg (se doseringsanvisningar längre fram), kan tabletter på 400 mg användas.

### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

Om dosen avviker från 400 mg eller 800 mg (se doseringsanvisningar längre fram), kan tabletter på 100 mg användas.

Den dos som läkaren ordinerat skall tas peroralt i samband med måltid och tillsammans med ett stort glas vatten för att minimera risken för gastrointestinal irritation. Doser på 400 mg eller 600 mg skall tas en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg skall fördelas på två deldoser så att patienten tar 400 mg både morgon och kväll.

För patienter som inte kan svälja de filmdragerade tabletterna, kan tabletterna slamas upp i endera ett glas kolsyre-fritt vatten eller äppeljuice. Ett erforderligt antal tabletter blandas med sked i en lämplig mängd vätska (cirka 50 ml för en tablett på 100 mg och 200 ml för en tablett på 400 mg). Den färdiga vätskan skall intas omedelbart då tabletterna lösts upp helt och hållet.

### Dosering för vuxna vid behandling av KML

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm för vuxna med KML i kronisk fas är 400 mg dagligen under förutsättning att alla följande villkor uppfylls: blaster i blod och benmärg < 15 %, basofiler i perifert blod < 20 % och mängden trombocyter > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm är 600 mg dagligen för patienter i accelererad fas. Accelererad fas definieras när något av följande kriterier är uppfyllda: blaster ≥ 15 % men < 30 % i blod eller benmärg, blaster plus promyelocyter ≥ 30 % i blod eller benmärg (förutsatt < 30 % blaster), basofiler i perifert blod ≥ 20 %, trombocyter < 100 x 10<sup>9</sup>/l utan samband med behandlingen.

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm är 600 mg dagligen för patienter i blastkris. Blastkris definieras som ≥ 30 % blaster i blod eller benmärg eller extramedullär sjukdom annan än hepatosplenomegali.

Behandlingstid: I kliniska studier fortsattes behandlingen med imatinib tills sjukdomen framskred. Effekten av att man avslutar behandlingen efter att ha uppnått fullständigt cytogenetiskt svar har inte undersökts.

Dosökning från 400 mg till 600 mg eller 800 mg till patienter med sjukdom i kronisk fas eller från 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i accelererad fas eller blastkris kan övervägas i följande fall, såvida inte allvarlig biverkning, svår icke-leukemirelaterad neutropeni eller trombocytopeni föreligger: sjukdomsprogress (när som helst under förloppet), uteblivet tillfredsställande hematologiskt svar efter minst 3 månaders behandling, uteblivet cytogenetiskt svar efter 12 månaders behandling eller förlust av tidigare erhållet hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienterna skall följas noga efter dosupptrappning med tanke på en ökad risk för biverkningar vid högre doser.

#### Dosering vid KML hos barn

Barndoseringen skall baseras på kroppsyta ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En dos på  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  dagligen rekommenderas till barn med KML i kronisk fas respektive KML i avancerad fas (får ej överstiga totaldosen 800 mg). Behandlingen kan ges som en daglig engångsdos eller alternativt fördelas på två tillfällen med halva dygnsdosen på morgonen och den andra halva dygnsdosen på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Det finns ingen erfarenhet från behandling av barn under 2 års ålder.

Dosökningar från  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  dagligen till  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  dagligen (får ej överskrida totaldosen 800 mg) kan övervägas hos barn i frånvaro av svåra biverkningar och svår non-leukemi-relaterad neutropeni eller trombocytopeni vid följande omständigheter: sjukdomsprogression (när som helst); misslyckande att erhålla ett tillfredsställande hematologiskt svar efter minst 3 månaders behandling, misslyckande att erhålla ett cytogenetiskt svar efter 12 månaders behandling; eller relaps efter tidigare uppnått hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienter bör monitoreras noggrant efter dosökning med tanke på risken för ökad incidens av biverkningar vid högre doser.

#### Dosering vid Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) hos vuxna

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm är 600 mg dagligen för patienter med Ph+ ALL. Hematologer som är experter på hantering av denna sjukdom skall övervaka behandlingen i alla behandlingsfaser.

Behandlingsschema: Baserat på befintliga data har imatinib visat sig vara effektivt och säkert när det ges med dosen 600 mg/dag i kombination med övrig cancermedicinering som kemoterapi i induktionsfasen, konsoliderings- och underhållsfaserna (se avsnitt 5.1) hos vuxna patienter med nydiagnosticerad Ph+ ALL. Längden på behandlingen med imatinib kan variera med valt behandlingsprogram, men längre exponering för imatinib har generellt gett bättre resultat.

För vuxna patienter med relapserande eller refraktär Ph+ALL är monoterapi med imatinib med dosen 600 mg/dag både säker och effektiv, och kan ges tills sjukdomsprogression uppstår.

#### Dosering vid Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) hos barn

Doseringen hos barn bör baseras på kroppsytan ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En dos på  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  dagligen rekommenderas för barn med Ph+ ALL (skall ej överskrida en total dos på 600 mg).

#### Dosering vid myelodysplastiskt syndrom / myeloproliferativ sjukdom (MDS/MPD)

Den rekommenderade dosen av Imatinib ratiopharm är 400 mg/dag för vuxna patienter med MDS/MPD.

Behandlingstid: I den enda genomförda kliniska studien hittills, fortsatte behandlingen med imatinib tills sjukdomen tilltog (se avsnitt 5.1). Vid tiden för analys var behandlingstiden i median 47 månader (24 dagar–60 månader).



### Dosering vid hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL)

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm är 100 mg dagligen för vuxna patienter med HES/CEL.

En dosökning från 100 mg till 400 mg kan övervägas för dessa patienter i frånvaro av läkemedelsbiverkningar om behandlingssvaret bedöms vara otillräckligt.

Behandling bör fortsätta så länge patienten har fortsatt nytta.

### Dosering vid GIST

Den rekommenderade dosen Imatinib ratiopharm är 400 mg dagligen för vuxna patienter med icke-resecerbar och/eller metastaserande, malign GIST.

Det finns begränsade data på effekten av dosökning från 400 mg till 600 mg eller 800 mg hos patienter som progredierar vid den lägre dosen (se avsnitt 5.1).

Behandlingstid: I kliniska studier med GIST-patienter fortsatte behandlingen med imatinib till sjukdomsprogress. Vid tiden för analys var behandlingstiden i median 7 månader (7 dagar till 13 månader). Effekten av att stoppa behandlingen efter att ha uppnått ett svar har inte undersökts.

Rekommenderad dos Imatinib ratiopharm är 400 mg dagligen för adjuvant behandling av vuxna patienter efter resektion av GIST. Optimal behandlingstid är ännu inte fastställd. Behandlingstid i den kliniska studie som denna indikation stödjer sig på var 36 månader (se avsnitt 5.1).

### Dosering vid dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP)

Den rekommenderade dosen av Imatinib ratiopharm är 800 mg/dag för vuxna patienter med DFSP.

### Dosjustering för biverkningar

#### *Icke-hematologiska biverkningar*

Om svåra icke-hematologiska biverkningar uppträder under en behandling med imatinib skall behandlingen sättas ut till dess läget har normaliserats. Efter detta kan behandlingen återupptas, där lämplig dosstorlek avgörs efter biverkningens svårighetsgrad.

Om höjning i bilirubin > 3 gånger det övre normala gränsvärdet (ULN) eller i levertransaminaser > 5 gånger ULN inträffar, skall imatinib sättas ut tills bilirubinnivåerna återgått till < 1,5 gånger ULN och transaminasnivåerna till < 2,5 gånger ULN. Behandling med imatinib kan därefter fortsätta med en reducerad daglig dos. Hos vuxna skall dosen reduceras från 400 mg till 300 mg eller från 600 mg till 400 mg, eller från 800 mg till 600 mg. Hos barn skall dosen reduceras från 340 mg/m<sup>2</sup>/dag till 260 mg/m<sup>2</sup>/dag.

#### *Hematologiska biverkningar*

Dosreduktion eller utsättande av behandling rekommenderas vid svår neutropeni och trombocytopeni enligt anvisningarna i nedanstående tabell.

Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni:

HES/CEL (startdos 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l och/eller trombocyter < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Sätt ut imatinib tills ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l och trombocyter ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Återuppta behandling med tidigare dos av imatinib (d.v.s. innan allvarlig biverkning).
KML i kronisk fas MDS/MPD och GIST	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l och/eller trombocyter < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Sätt ut imatinib tills ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l och trombocyter ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Återuppta behandling med tidigare dos av imatinib (d.v.s. dos innan allvarlig biverkning).

(startdos 400 mg) HES/CEL (med dosen 400 mg)		3. I händelse av återfall med ANC < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$ , upprepa steg 1 och återuppta imatinib med en reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC-värde < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$	1. Sätt ut imatinib till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$ .  2. Återuppta behandling med tidigare imatinibdos (d.v.s. dos innan allvarlig biverkning).  3. Om ANC återgår till < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$ , upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m <sup>2</sup> .
KML i accelererad fas, blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < $0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $10 \times 10^9/l$	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi).  2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib-dosen till 400 mg.  3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 300 mg.  4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinibbehandlingen tills dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$ , och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.
KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < $0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $10 \times 10^9/l$	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi).  2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib-dosen till 260 mg/m <sup>2</sup> .  3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg/m <sup>2</sup> .  4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib-behandlingen tills dess ANC $\geq 1 \times 10^9$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$ , och återuppta sedan behandlingen med 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (startdos 800 mg)	<sup>a</sup> ANC < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$	1. Sätt ut imatinib tills ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$ .  2. Återuppta behandling med imatinibdosen 600 mg.  3. I händelse av återfall med ANC < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$ , upprepa steg 1 och återuppta sedan behandlingen med imatinib vid reducerad dos om 400 mg.
ANC-värde = absolut antal neutrofiler <sup>a</sup> då behandlingen pågått i minst 1 månad		

## Särskilda patientgrupper

### *Pediatrik population*

Det finns ingen erfarenhet från behandling av barn under 2 år med KML och barn under 1 år med Ph+ ALL (se avsnitt 5.1). Erfarenheten från behandling av barn med myelodysplastiskt syndrom / myeloproliferativ sjukdom, dermatofibrosarkoma protuberans, GIST och hypereosinofilt syndrom / kronisk eosinofil leukemi är mycket begränsad.

Säkerhet och effekt av imatinib hos barn yngre än 18 år med myelodysplastiskt syndrom / myeloproliferativ sjukdom, dermatofibrosarkoma protuberans, GIST och hypereosinofilt syndrom / kronisk eosinofil leukemi har inte fastställts i kliniska prövningar. Tillgänglig publicerad information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### *Leverinsufficiens*

Imatinib metaboliseras huvudsakligen i levern. Patienter med lindrig, måttlig eller svår leverfunktionsrubbnings skall få lägsta rekommenderade dos på 400 mg dagligen. Dosen kan reduceras om den inte tolereras (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.2).

Klassificering av leverfunktionsrubbnings:

Leverfunktionsrubbnings	Leverfunktionstest
Lindrig	Totalbilirubin: 1,5 x ULN ASAT: > ULN (kan vara normal eller < ULN om totalbilirubin är > ULN)
Måttlig	Totalbilirubin: > 1,5–3,0 x ULN ASAT: oavsett värde
Svår	Totalbilirubin: > 3–10 x ULN ASAT: oavsett värde

ULN = det övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

### *Njurinsufficiens*

Patienter med någon njurfunktionsstörning eller som går på dialys skall ges lägsta rekommenderade dos om 400 mg/dag som startdos. Emellertid rekommenderas försiktighet med dessa patienter. Dosen kan minskas om den inte tolereras. Om dosen tolereras kan den ökas om effekten uteblir (se avsnitten 4.4 och 5.2).

### *Äldre patienter*

Imatinibs farmakokinetik har inte specifikt studerats hos äldre patienter. Inga betydande åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken har noterats hos vuxna patienter i kliniska studier där mer än 20 % av deltagarna utgjordes av patienter i åldern 65 år och äldre. Inga särskilda dosrekommendationer är nödvändiga för äldre patienter.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Interaktioner är möjliga då imatinib ges tillsammans med andra läkemedel. Försiktighet bör iaktas vid intag av imatinib med proteashämmare, azolantimykotikum, vissa makrolider (se avsnitt 4.5), CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortesomib, docetaxel, kinidin), warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av imatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller *Hypericum perforatum*, d.v.s. johannesört) kan signifikant

minska exponeringen för imatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Därför skall samtidig användning av starka inducerare av CYP3A4 och imatinib undvikas (se avsnitt 4.5).

#### Hypotyreos

Kliniska fall av hypotyreos har rapporterats hos patienter som har genomgått tyreoidectomi och som får substitutionsterapi med levotyroxin under behandlingen med imatinib (se avsnitt 4.5).

Tyrotropinnivåerna (TSH) skall följas upp noggrant hos dessa patienter.

#### Levertoxicitet

Imatinib metaboliseras huvudsakligen via levern och endast 13 % av utsöndringen sker genom njurarna. Hos patienter med leverfunktionsrubbnings (lindrig, måttlig eller svår) skall perifer blodstatus och leverenzym övervakas noggrant (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2). Man bör notera att GIST-patienter kan ha levermetastaser, vilket kan leda till nedsatt leverfunktion.

Fall med leverskador, inklusive leversvikt och levernekros, har observerats i samband med behandling med imatinib. När imatinib kombineras med kemoterapi i högdos har en ökning av allvarliga leverreaktioner upptäckts. Leverfunktionen skall monitoreras noggrant i de fall där imatinib kombineras med kemoterapi som enligt vad man känner till också har samband med leverdysfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Vätskeretention

Svår vätskeretention (pleurautgjutning, ödem, lungödem, ascites, ytliga ödem) har rapporterats hos ungefär 2,5 % av nydiagnostiserade KML-patienter som fått behandling med imatinib. Regelbunden vägning av patienterna rekommenderas därför. En oväntat snabb viktuppgång skall utredas noggrant och adekvat understödande vård och terapeutiska åtgärder vidtas vid behov. En ökad incidens av dessa händelser har setts i kliniska studier på äldre patienter och hos patienter med tidigare hjärtsjukdom. Därför skall försiktighet iaktas hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

#### Patienter med hjärtsjukdomar

Patienter med hjärtsjukdomar, riskfaktorer för hjärtsvikt eller med njursvikt i anamnesen skall monitoreras noggrant, och alla patienter med tecken eller symtom som överensstämmer med hjärtsvikt eller njursvikt skall utvärderas och behandlas.

Hos patienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med ockult infiltration av HES-celler i hjärtmuskeln, har enstaka fall av kardiogen chock/vänsterkammardysfunktion förknippats med degranulering av HES-celler i samband med inledande av imatinibbehandling. Tillståndet har rapporterats vara reversibelt vid administration av systemiska steroider, åtgärder för cirkulatorisk support och temporärt uppehåll med imatinib. Eftersom hjärtbiverkningar rapporterats som mindre vanliga med imatinib, skall en noggrann bedömning av nytta/riskförhållandet för en imatinibbehandling övervägas innan behandlingen inleds hos patienter med hypereosinofilt syndrom eller kronisk eosinofil leukemi.

Höga eosinofilnivåer kan förekomma i samband med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar förenade med re-arrangemang av PDGFR-genen. Utvärdering av en kardiolog, utförande av ekokardiogram och bestämmande av troponin i serum skall därför övervägas innan imatinib ges till patienter med hypereosinofilt syndrom / kronisk eosinofil leukemi eller myelodysplastiskt syndrom / myeloproliferativ sjukdom i samband med höga eosinofilnivåer. Om avvikelser i resultaten förekommer, föreligger skäl att överväga uppföljning av kardiolog och profylaktisk användning av systemiska steroider (1–2 mg/kg) i en eller två veckor under de första 1–2 veckorna av imatinibbehandlingen.

#### Gastrointestinala blödningar

I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades både gastrointestinala och intratumorala blödningar (se avsnitt 4.8). Baserat på tillgängliga data har inga sådana faktorer (t.ex. tumörstorlek, tumörplacering, koagulationsrubbnings) identifierats, som skulle utsätta patienterna för en högre risk för någondera typen av blödningar. Eftersom ökad kärlbildning och risk för blödning är en del av det naturliga förloppet vid GIST, skall patienterna regelbundet följas

upp med tanke på risken för blödningar och standardmetoder tillämpas för handhavande av blödningar.

Dessutom har gastriska antrala vaskulära ektasier (GAVE), en ovanlig orsak till gastrointestinal blödning, rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter med KML, ALL och andra sjukdomar (se avsnitt 4.8). Vid behov kan övervägas att avbryta behandlingen med imatinib.

#### Tumörlyssyndrom

På grund av en eventuell förekomst av tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigerig av kliniskt signifikant dehydrering samt behandling av höga nivåer av urinsyra före insättning av imatinib (se avsnitt 4.8).

#### Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B har reaktivering av detta virus förekommit efter att patienterna fått BCR-ABL-tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Imatinib ratiopharm påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testat positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och hos patienter som testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Imatinib ratiopharm skall följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

#### Fototoxicitet

Exponering för direkt solljus ska undvikas eller minimeras på grund av risken för fototoxicitet i samband med imatinibbehandling. Patienterna ska instrueras att använda skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

#### Trombotisk mikroangiopati

BCR-ABL-tyrosinkinashämmare (TKI) har associerats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkluderande individuella fallrapporter för Imatinib ratiopharm (se avsnitt 4.8). Vid förekomst av laboratorie- eller kliniska fynd associerade med TMA hos en patient som får Imatinib ratiopharm skall behandlingen avbrytas och grundlig utvärdering för TMA genomföras, inkluderande bestämning av ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppar. Om anti-ADAMTS13-antikropparna är förhöjda i samband med att ADAMTS13-aktiviteten är låg skall en behandling med Imatinib ratiopharm inte återupptas.

#### Laboratorieundersökningar

Fullständig blodstatus skall kontrolleras regelbundet under behandling med imatinib. Imatinib har förknippats med neutropeni eller trombocytopeni vid behandling av patienter med KML. Dessa cytopenier är dock troligen förknippade med den behandlade sjukdomens olika stadier och är därför vanligare hos patienter med KML i accelererad fas eller blastkris än hos patienter med KML i kronisk fas. Behandling med imatinib kan avbrytas eller dosen reduceras enligt rekommendationer i avsnitt 4.2.

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas) skall övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med imatinib.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion tycks plasmaexponeringen av imatinib vara högre än hos patienter med normal njurfunktion, förmodligen beroende på förhöjd plasmanivå av surt alfa-1 glykoprotein (AGP), ett protein som binder imatinib, hos dessa patienter. Patienter med nedsatt njurfunktion skall ges lägsta möjliga startdos. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion skall behandlas med försiktighet. Dosen kan minskas om den inte tolereras (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Långtidsbehandling med imatinib kan vara förknippad med en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen. Njurfunktionen bör därför utvärderas före starten av en imatinibbehandling och följas noga under behandlingen, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt

njurfunktion. Om nedsatt njurfunktion observeras, bör lämplig hantering och behandling förskrivas i enlighet med standardiserade behandlingsriktlinjer.

#### Pediatrik population

Det har förekommit enstaka fall av fallbeskrivningsrapporter om tillväxthämning hos barn och ungdomar i förpuberteten som har fått imatinib. I en observationsstudie på den pediatrika KML-populationen rapporterades en statistiskt signifikant minskning (men av osäker klinisk betydelse) i medianen för standardavvikelsepoäng gällande längden efter 12 och 24 månaders behandling i två små undergrupper och oberoende av pubertalt status och kön. Noggrann övervakning av tillväxten hos barn som behandlas med imatinib rekommenderas (se avsnitt 4.8).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av imatinib:

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4 (t.ex. proteashämmare såsom indinavir, lopinavir + ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolantimykotikum inkluderande ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; vissa makrolider såsom erytromycin, klaritromycin och telitromycin) kan minska metabolismen och öka koncentrationen av imatinib. En signifikant ökning av exponeringen för imatinib noterades (genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC av imatinib ökade med 26 % respektive 40 %) hos friska individer när det gavs samtidigt med en enstaka dos ketokonazol (en CYP3A4-hämmare). Försiktighet skall iaktas när imatinib ges samtidigt med CYP3A4-hämmare.

#### Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av imatinib:

Substanser som inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eller *Hypericum perforatum*, även känd som johannesört) kan signifikant minska exponeringen för imatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Förbehandling med flera doser rifampicin, 600 mg dagligen, följt av en engångsdos imatinib om 400 mg, ledde till en minskning av  $C_{max}$  och  $AUC_{(0-\infty)}$  med åtminstone 54 % och 74 % av respektive värde utan behandling med rifampicin. Liknande resultat har observerats hos patienter med maligna gliom som behandlades med imatinib samtidigt som de använde enzyminducerande antiepileptiska läkemedel (EIAED) såsom karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin. Plasma-AUC för imatinib minskade med 73 % i jämförelse med patienter som inte stod på EIAED. Samtidig användning av rifampicin eller andra starka inducerare av CYP3A4 och imatinib skall undvikas.

#### Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av imatinib

Imatinib ökar genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC för simvastatin (CYP3A4-substrat) 2 respektive 3,5 gånger, vilket visar att CYP3A4 hämmas av imatinib. Av denna anledning rekommenderas försiktighet när imatinib ges tillsammans med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel och kinidin). Imatinib kan öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. triazolobenzodiazepiner, kalciumantagonister av dihydropyridintyp, vissa HMG-CoA-reduktashämmare, d.v.s. statiner m.fl.).

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt eller standardheparin i stället för kumarinderivat, såsom warfarin.

Imatinib hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer jämförbara med dem som påverkar CYP3A4-aktiviteten. 400 mg imatinib två gånger dagligen hade en hämmande effekt på CYP2D6-medierad metabolism av metoprolol, där  $C_{max}$  och AUC för metoprolol ökade med ungefär 23 % (90 % KI [1,16–1,30]). Dosjusteringar verkar inte vara nödvändiga när imatinib ges tillsammans med substrat för CYP2D6. Försiktighet rekommenderas emellertid för sådana substrat för CYP2D6 som har ett snävt terapeutiskt fönster, som t.ex. metoprolol. Klinisk övervakning bör övervägas för patienter som behandlas med metoprolol.

Imatinib inhiberar paracetamols O-glukuronidering *in vitro* med ett  $K_i$ -värde på 58,5 mikromol/l. Denna inhibition har inte observerats *in vivo* vid administrering av imatinib 400 mg och paracetamol 1 000 mg. Högre doser av imatinib och paracetamol har inte studerats. Försiktighet skall därför iaktas när höga doser av imatinib och paracetamol används samtidigt.

Hos patienter som genomgått tyreoidektomi och som behandlas med levotyroxin, kan exponeringen av levotyroxin i plasma minska vid samtidig behandling med imatinib (se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas därför. Mekanismen bakom den observerade interaktionen är dock för närvarande okänd.

Det finns klinisk erfarenhet av samtidig administrering av imatinib och kemoterapi (se avsnitt 5.1) hos patienter med Ph+ ALL, men läkemedelsinteraktioner mellan imatinib-och kemoterapibehandlingar är inte väl karakteriserade. Biverkningarna i samband med en imatinibbehandling, såsom levertoxicitet, benmärgssuppression e.dyl., kan öka, och det har rapporterats att samtidig användning av L-asparaginas skulle kunna vara förknippad med ökad levertoxicitet (se avsnitt 4.8). Därför krävs särskild försiktighet vid användning av imatinib i kombination med kemoterapi.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor skall uppmanas att använda någon effektiv preventivmetod under behandlingen samt i 15 dagars tid efter avslutad behandling med Imatinib ratiopharm.

##### Graviditet

Det finns endast en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med imatinib. Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om spontana aborter och medfödda missbildningar från kvinnor som har tagit imatinib. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för fostret är okänd. Imatinib skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om läkemedlet används under graviditet måste patienten informeras om de risker detta möjligen innebär för fostret.

##### Amning

Det finns endast begränsad information om imatinibs utsöndring i bröstmjolk hos människa. Studier på två ammande kvinnor visar att både imatinib och dess aktiva metabolit kan utsöndras i bröstmjolk. Mjolk-/plasma-ratio studerad i en enstaka patient bestämdes till 0,5 för imatinib och 0,9 för metaboliten, vilket tyder på större distribution av metaboliten i bröstmjölken. Med hänsyn taget till total koncentration av imatinib och metabolit tillsammans och maximalt dygnsintag av mjolk hos spädbarn skulle den totala exponeringen förväntas vara låg (~10 % av en rekommenderad dos). Då effekten av en exponering i låg dos hos ett spädbarn är okänd, bör kvinnor inte amma under pågående behandling samt inom 15 dagar efter avslutad behandling med Imatinib ratiopharm.

##### Fertilitet

I prekliniska studier påverkades inte fertiliteten hos han-och honråttor, även om effekter på reproduktionsparametrar nog observerades (se avsnitt 5.3). Effekten av imatinib på patienters fertilitet eller gametogenes har inte undersökts. Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid behandling med imatinib bör rådgöra med läkare.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna skall informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, dimsyn eller dåsighet under behandlingen med imatinib. Därför skall man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Patienter med avancerade maligniteter kan ha flera andra symtom relaterade till grundsjukdomen, dess progression och samtidig behandling med flera andra läkemedel, vilket försvårar bedömningen av ett eventuellt orsakssamband vid misstänkta biverkningar.

Behandlingsavbrott på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar i kliniska prövningar på KML observerades hos 2,4 % av nyligen diagnostiserade patienter, 4 % av patienter i sen kronisk fas efter att ha sviktat på interferonbehandling, 4 % av patienter i accelererad fas efter att ha sviktat på interferonbehandling och 5 % av patienter i blastkris efter att ha sviktat på interferonbehandling. Vid GIST avbröts användningen av studieläkemedlet på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar hos 4 % av patienterna.

Biverkningarna var likartade vid alla indikationer, med två undantag. Det förekommer mer myelosuppression hos KML-patienterna än vid GIST, vilket troligen beror på den underliggande sjukdomen. I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST upplevde 7 (5 %) patienter GI-blödningar av *Common Toxicity Criteria*, CTC-nivå 3/4 (3 patienter), intratumorala blödningar (3 patienter) eller båda (1 patient). Tumörer i GI-området kan ha varit ursprunget till GI-blödningarna (se avsnitt 4.4). Gastrointestinala och tumorala blödningar kan vara allvarliga och i vissa fall dödliga. De vanligast förekommande ( $\geq 10$  %) läkemedelsrelaterade biverkningarna i båda patientgrupperna var lätt illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, trötthet, myalgi, muskelkramper och hudutslag. Ytliga ödem var vanligt förekommande i alla studier och beskrevs i första hand såsom periorbitala eller underbensödem. Dessa ödem var dock sällan svåra och kunde behandlas med hjälp av diuretika och andra understödjande åtgärder eller genom minskning av imatinibdosen.

När imatinib kombinerades med kemoterapi i högdos hos Ph+ ALL-patienter observerades övergående levertoxicitet i form av förhöjning av transaminaserna och hyperbilirubinemi. Med hänsyn till den begränsade säkerhetsdatabasen, är de biverkningar som hittills rapporterats hos barn överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna patienter med Ph+ ALL. Säkerhetsdatabasen för barn med Ph+ ALL är mycket begränsad, men inga nya säkerhetsproblem har identifierats.

Olika biverkningar såsom pleurautgjutning, ascites, lungödem och snabb viktuppgång med eller utan ytligt ödem kan sammantaget benämnas "vätskeretention". Dessa biverkningar kan vanligen hanteras genom att tillfälligt hålla inne behandlingen med imatinib och ge diuretika och andra adekvata understödjande åtgärder. I en del fall kan dock dessa biverkningar vara allvarliga eller livshotande och ett flertal patienter med blastkris dog med en komplex klinisk bild av pleurautgjutning, hjärtsvikt och njursvikt. Inga särskilda säkerhetsfynd noterades i kliniska prövningar på barn.

### Biverkningar

Biverkningar som förekommer i mer än isolerade fall anges nedan; grupperade enligt organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras utifrån följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande frekvensordning.

De biverkningar som anges i tabell 1, samt frekvenserna av dessa, är baserade på de studier som huvudsakligen ligger till grund för godkännandet av produktens försäljningstillstånd.



**Tabell 1: Biverkningar som förekommit i kliniska studier**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga:	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofaryngit, pneumoni <sup>1</sup> , sinusit, cellulit, infektion i de övre luftvägarna, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
Sällsynta:	Svampinfektion
Ingen känd frekvens:	Reaktivering av hepatit B*
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Sällsynta:	Tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens:	Tumörblödning/tumörnekros*
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk chock*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
Vanliga:	Pancytopeni, febril neutropeni
Mycket sällsynta:	Trombocytopeni, lymfocytopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
Sällsynta:	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga:	Aptitlöshet
Mindre vanliga:	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfatemi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypomagneseми
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga:	Sömlöshet
Mindre vanliga:	Depression, minskad libido, ångest
Sällsynta:	Förvirringstillstånd
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Huvudvärk <sup>2</sup>
Vanliga:	Yrsel, parestesier, smakstörningar, hypestesi
Mindre vanliga:	Migrän, dåsighet, svimning, perifer neuropati, försämrat minne, ischias, rastlösa ben, tremor, hjärnblödning
Sällsynta:	Förhöjt intrakraniellt tryck, kramper, optikusneurit
Ingen känd frekvens:	Cerebralt ödem*
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	Svullna ögonlock, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga:	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, makulaödem
Sällsynta:	Katarakt, glaukom, papillödem
Ingen känd frekvens:	Blödningar i glaskroppen*
<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga:	Svindel, tinnitus, nedsatt hörsel
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	Palpitationer, takykardi, hjärtinsufficiens <sup>3</sup> , lungödem
Sällsynta:	Arytmier, förmaksflimmer, hjärtstopp, hjärtinfarkt, <i>angina pectoris</i> , perikardiumeffusion
Ingen känd frekvens:	Perikardit*, hjärttamponad*
<b>Blodkärl<sup>4</sup></b>	
Vanliga:	Flushing, blödningar
Mindre vanliga:	Hypertoni, blodutgjutelser, subduralhematom, perifer köldkänsla, hypotoni, Raynauds fenomen
Ingen känd frekvens:	Trombos/embolism*

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Andnöd, epistaxis, hosta
Mindre vanliga:	Pleuraeffusion <sup>5</sup> , faryngolaryngeal smärta, faryngit
Sällsynta:	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
Ingen känd frekvens:	Akut respiratorisk svikt <sup>11*</sup> , interstitiell lungsjukdom*
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, magsmärtor <sup>6</sup>
Vanliga:	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
Mindre vanliga:	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinala blödningar <sup>7</sup> , rapningar, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
Sällsynta:	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
Ingen känd frekvens:	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, gastriska antrala vaskulära ektasier (GAVE)*.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Förhöjda leverenzymvärden
Mindre vanliga:	Hyperbilirubinemi, hepatit, ikterus
Sällsynta:	Leverinsufficiens <sup>8</sup> , levernekros
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/hudutslag
Vanliga:	Klåda, ansiktsodem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
Mindre vanliga:	Pustulöst utslag, kontusioner, ökad svettning, urtikaria, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, hypotrikos, hypopigmentering av huden, exfoliativ dermatit, spjälkta naglar, follikulit, petekier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering av huden, bullöst utslag, pannikulit (inklusive <i>erythema nodosum</i> (knölrös))
Sällsynta:	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärt utslag, <i>erythema multiforme</i> , leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Ingen känd frekvens:	Palmoplantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratos*, <i>lichen ruber planus</i> *, toxisk epidermal nekrolys*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, pseudoporfyri*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Muskelspasmer och -kramper, muskuloskeletal smärta såsom myalgi <sup>9</sup> , artralgi och skelettsmärta <sup>10</sup>
Vanliga:	Ledsvullnad
Mindre vanliga:	Stela leder och muskler
Sällsynta:	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
Ingen känd frekvens:	Avaskulär nekros/höftnekros*, fördröjd tillväxt hos barn*
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga:	Njursmärtor, hematuri, akut njursvikt, mer frekvent urineringsbehov
Ingen känd frekvens:	Kronisk njursvikt
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga:	Gynekomasti, erektionsstörningar, rikliga menstruationer, oregelbundna menstruationer, sexuella funktionsstörningar, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
Sällsynta:	Blödning i gulkropp/hemorragisk ovarialcysta

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	Vätskeretention och ödem, trötthet
Vanliga:	Svaghetskänsla, feber, anasarka, frossa, stelhet
Mindre vanliga:	Bröstmärtor, allmän sjukdomskänsla
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	Viktuppgång
Vanliga:	Viktnedgång
Mindre vanliga:	Ökad kreatininhalt i blodet, ökad kreatininkinashalt i blodet, ökad laktatdehydrogenashalt i blodet, ökat alkaliskt fosfat i blodet
Sällsynta	Ökad amylashalt i blodet

\* Dessa typer av biverkningar har framförallt rapporterats baserat på erfarenhet efter introduktionen av imatinib på marknaden. Detta inkluderar spontana fallrapporter samt allvarliga oönskade händelser i pågående studier, expanded access program, kliniska farmakologiska studier och forskningsstudier på icke godkända indikationer. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats från en population av okänd storlek har det inte alltid varit möjligt att fastställa deras frekvens eller etablera kausalsamband med imatinibbehandlingen.

- 1 Pneumoni rapporterades oftast hos patienter med KML i accelerad fas eller blastkris och hos patienter med GIST.
- 2 Huvudvärk var vanligast hos patienter med GIST.
- 3 Beräknat per patientår var hjärtbiverkningar inklusive hjärtinsufficiens vanligare hos patienter KML i accelerad fas eller blastkris än hos patienter med kronisk KML.
- 4 Flushing var vanligast hos patienter med GIST och blödningar (hematom, hemorragi) var vanligast hos patienter med GIST och med KML i accelerad fas eller blastkris.
- 5 Pleurautgjutning rapporterades oftare hos patienter med GIST eller KML i accelerad fas eller blastkris än hos patienter med kronisk KML.
- 6+7 Buksmärta och gastrointestinala blödningar sågs oftast hos patienter med GIST.
- 8 Ett antal dödsfall i leverinsufficiens och levernekros har rapporterats.
- 9 Muskel- och skelettsmärta under behandling eller efter avslutad behandling med imatinib har observerats efter marknadsintroduktion.
- 10 Muskuloskeletal smärta och besläktade biverkningar sågs oftare hos patienter med KML än hos patienter med GIST.
- 11 Fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter med långt framskriden sjukdom, svåra infektioner, kraftig neutropeni och andra allvarliga samtidiga kliniska tillstånd.

#### Bekrivning av särskilda, utvalda biverkningar

##### *Reaktivering av hepatit B*

Hepatit B-reaktivering har rapporterats i samband med BCR-ABL-tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

#### Avvikelser i laboratorievärden

##### *Hematologi*

I KML har cytopenier, särskilt neutropeni och trombocytopeni, varit ett genomgående fynd i alla studier och frekvensen tycks öka vid höga doser  $\geq 750$  mg (fas I-studie). Dock var förekomst av cytopeni klart beroende av sjukdomens stadium. Förekomsten av neutropeni av grad 3 eller 4 ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) och trombocytopeni (trombocytnivåer  $< 50 \times 10^9/l$ ) var 4 till 6 gånger högre vid blastkris och i accelererad fas (59–64 % respektive 44–63 % för neutropeni och trombocytopeni) än hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas (16,7 % neutropeni och 8,9 % trombocytopeni). Hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas observerades neutropeni av grad 4 ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) och trombocytopeni (trombocyter  $< 10 \times 10^9/l$ ) hos 3,6 % respektive  $< 1$  % av patienterna. Mediandurationen av de neutropena och trombocytopena episoderna var vanligtvis 2 till 3 veckor respektive 3 till 4 veckor. Dessa händelser kan vanligen åtgärdas med

antingen dosminskning eller uppehåll av imatinibbehandlingen, men i sällsynta fall kan det krävas permanent behandlingsavbrott. Hos barn med KML utgjordes de mest frekventa toxiciteterna av grad 3- eller grad 4-cytopenier innefattande neutropenier, trombocytopenier och anemier. Dessa uppträder i allmänhet inom de första behandlingsmånaderna.

I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades anemier av grad 3 och 4 hos 5,4 % respektive 0,7 % av patienterna. Detta kan ha varit relaterat till gastrointestinal eller intra-tumoral blödning hos åtminstone några av dessa patienter. Neutropenier av grad 3 och 4 sågs hos 7,5 % respektive 2,7 % av patienterna och trombocytopeni av grad 3 hos 0,7 % av patienterna. Ingen patient utvecklade trombocytopeni av grad 4. Minskningen i vita blodkroppar (WBC) och antal neutrofiler uppstod huvudsakligen under de första sex veckorna av behandlingen och med relativt stabila värden därefter.

#### *Blodets biokemi*

Kraftig förhöjning av transaminaser (< 5 %) eller bilirubin (< 1 %) sågs hos KML-patienterna och kunde vanligen åtgärdas genom dosreduktion eller behandlingsuppehåll (mediandurationen av dessa episoder var ungefär en vecka). Behandlingen avbröts permanent på grund av avvikande värden på leverprover hos mindre än 1 % av KML-patienterna. Hos GIST-patienter (studie B2222), observerades ALAT (alaninaminotransferas)-förhöjningar av grad 3 eller 4 hos 6,8 % och ASAT (aspartataminotransferas)-förhöjningar av grad 3 eller 4 hos 4,8 %. Förhöjning av bilirubin förekom hos färre än 3 % av patienterna.

Det har förekommit fall av cytolytisk och kolestatisk hepatit och leversvikt, vilka i några fall ledde till döden; inklusive en patient behandlad med högdos-paracetamol.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## **4.9 Överdoser**

Erfarenhet av doser högre än rekommenderade terapeutiska doser är begränsad. Enstaka fall av överdos med imatinib har rapporterats spontant och i litteraturen. I händelse av överdos ska patienten observeras och lämplig symtomatisk behandling ges. I allmänhet har utgången av dessa fall rapporterats som "förbättring" eller "återställd". Händelser som har rapporterats vid olika doser är följande:

#### *Vuxna*

1 200 till 1 600 mg (duration varierande mellan 1 till 10 dagar): Illamående, kräkningar, diarré, hudutslag, erytem, ödem, svullnad, trötthet, muskelkramper, trombocytopeni, pancytopeni, buksmärta, huvudvärk, minskad aptit.

1 800 till 3 200 mg (upp till 3 200 mg dagligen i 6 dagar): Svaghetskänsla, myalgi, ökat kreatininas, ökat bilirubin, gastrointestinal smärta.

6 400 mg (singeldos): Ett fall rapporterat i litteraturen om en patient som fick illamående, kräkningar, buksmärta, pyrex, ansiktsödem, minskat antal neutrofiler och förhöjda transaminaser.

8 till 10 g (singeldos): Kräkningar och gastrointestinal smärta har rapporterats.

### *Pediatrik population*

En 3-årig pojke exponerad för en singeldos på 400 mg upplevde kräkningar, diarré och aptitlöshet och hos en annan 3-årig pojke exponerad för en singeldos på 980 mg konstaterades minskat antal vita blodkroppar och diarré.

I händelse av överdos skall patienten observeras och adekvat understödande behandling ges.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteintyrosinkinashämmare  
ATC-kod: L01EA01

#### Verkningsmekanism

Imatinib är en småmolekylär proteintyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos BCR-ABL-tyrosinkinasa samt flera receptortyrosinkinaser: stamcellsfaktorreceptorn (SCF) som kodas av c-Kit-protonkogen, DDR1- och DDR2-receptorerna, kolonistimulerande kofaktorreceptorn CSF-1R och trombocytorelaterade tillväxtfaktorreceptorerna alfa och beta (PDGFR-alfa och PDGFR-beta). Imatinib kan också påverka händelser på cellnivå som medieras av aktiveringen av dessa receptorkinaser.

#### Farmakodynamisk effekt

Imatinib är en proteintyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på BCR-ABL-tyrosinkinasa *in vitro*, *in vivo* och på cellulär nivå. Substansen ger en selektiv hämning av proliferationen och inducerar apoptos hos såväl BCR-ABL-positiva cellinjer som hos färskas leukemiska celler från patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML och akut lymfoblastleukemi (ALL).

*In vivo* uppvisar ämnet anti-tumöraktivitet givet som enda agens i djurmodeller med BCR-ABL-positiva tumörceller.

Imatinib är också en hämmare av receptor-tyrosineraserna för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcellsfaktos (SCF), c-Kit och hämmar PDGF- och SCF-medierade cellhändelser. Imatinib hämmar proliferationen *in vitro* och inducerar apoptos i gastrointestinala stromacellstumörer (GIST), som uttrycker en aktiverande *kit*-mutation. Den konstitutiva produktionen av PDGF eller den konstitutiva aktiveringen av PDGF-receptorn eller ABL-tyrosineraserna (vilket orsakas av deras koppling till olika proteiner) har antagits delta i patogenesen av MDS, MPD, HES/CEL och DFSP. Imatinib inhiberar signalering och proliferation i celler vars PDGFR- och ABL-kinas-aktivitet är störd.

#### Kliniska studier vid kronisk myeloisk leukemi

Effekten av imatinib baseras på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret samt på progressionsfri överlevnad. Förutom vid fall av nydiagnostiserad KML i kronisk fas, finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad hos patienter med KML.

Tre stora, internationella, öppna och icke-kontrollerade fas II-studier har genomförts på patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph<sup>+</sup>)-KML i långt framskriden fas, i blastfas eller accelererad fas eller med någon annan typ av Ph<sup>+</sup>-leukemi eller kronisk KML där tidigare behandling med alfa-interferon inte haft effekt. Hos patienter med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv KML har en stor, öppen, internationell fas III-multicenterstudie utförts. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

I alla kliniska studien var 38–40 % av patienterna  $\geq 60$  år och 10–12 % av patienterna  $\geq 70$  år.

*Kronisk, nydiagnostiserad KML:* I en fas III-studie på vuxna patienter jämfördes behandlingen med endera enbart imatinib eller en kombination av imatinib med alfa-interferon och cytarabin. Patienter som inte uppvisade respons på behandlingen (brist på fullständigt hematologiskt svar efter 6 månader, ökande antal vita blodkroppar, inget betydande cytogenetiskt svar efter 24 månader), vars respons försvann (förlust av fullständigt hematologiskt svar eller förlust av betydande cytogenetiskt svar) eller som uppvisade allvarlig intolerans för behandlingen tilläts övergå till den alternativa behandlingsarmen. I imatinibgruppen behandlades patienterna med 400 mg dagligen. I alfa-interferongruppen behandlades patienterna med en måldos av interferon på 5 MIE/m<sup>2</sup>/dag subkutant i kombination med subkutant cytarabin i en dos på 20 mg/m<sup>2</sup>/dag under 10 dagar/månad.

Totalt 1 106 patienter randomiserades, 553 till vardera gruppen. Karakteristika vid baslinjen var likartade i bägge grupperna. Patienternas medianålder var 51 år (18–70 år), varav 21,9 % var ≥ 60 år. Av deltagarna var 59 % män och 41 % kvinnor; 89,9 % kaukasiska och 4,7 % färgade. Sju år efter rekryteringen av den sista studiepatienten var mediantiden för förstahandsbehandlingen 82 månader i imatinibgruppen och 8 månader i interferongruppen. Mediantiden för en andrahandsimatinibbehandling var 64 månader. De patienter som fått imatinib som förstahandsbehandling fick en dygnsdos på i medeltal 406 ± 76 mg. Det primära effektmåttet utgjordes av observerad tid utan tecken på sjukdomsprogression. Som progression definierades vilken som helst av följande händelser: progression till accelererad fas eller blastkris, död, förlust av fullständigt hematologiskt svar eller betydande förlust av cytogenetiskt svar, ökad mängd vita blodkroppar trots sakenlig behandling hos patienter som inte uppnått fullständigt hematologiskt svar. Huvudsakliga sekundära effektmått var ett betydande cytogenetiskt svar, hematologiskt svar, molekyllärt svar (utvärderat som minimal restsjukdom), tid till progression till accelererad fas eller blastkris, samt överlevnad. Information om terapivaret anges i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingssvar i studie på nydiagnostiserad KML i kronisk fas (84-månaders data)

<b>(Bästa behandlingssvar)</b>	Imatinib n = 553	Alfainterferon+ cytarabin n = 553
<b>Hematologiskt svar</b>		
Mängden fullständiga hematologiska svar n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % konfidensintervall]	[94,7 % - 97,9 %]	[52,4 % - 60,8 %]
<b>Cytogenetiskt svar</b>		
Betydande svar n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % konfidensintervall]	[85,7 % - 91,1 %]	[19,9 % - 27,1 %]
Fullständigt cytogenetiskt svar n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Partiellt cytogenetiskt svar n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
<b>Molekyllärt svar**</b>		
Betydande svar vid 12 månader (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Betydande svar vid 24 månader (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Betydande svar vid 84 månader (%)	102/116=87.9%	3/4=75%

\*  $p < 0,001$ , Fischer's exact test

\*\* de molekylära svaren i procent baserar sig på de prov som funnits att tillgå

Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter  $\geq 4$  veckor): **Vita blodkroppar  $< 10 \times 10^9$  /l, trombocyter  $< 450 \times 10^9$  /l, myelocyter + metamyelocyter  $< 5$  % i blod, inga blaster och promyelocyter i blod, basofiler  $< 20$  %, inget extramedullärt engagemang.**

**Kriterier för cytogenetiskt svar:** Fullständigt [0 % (Ph+)-metafaser], partiellt (1–35%), litet (36–65%) eller minimalt (66–95%). Ett betydande svar (0–35%) innefattar både fullständigt och partiellt svar.

**Kriterier för betydande molekylärt svar:** Minskningen av BCR-ABL-transkriptor (mätt i realtid med kvantitativ omvänd transkriptas-PCR-analys) i perifert blod  $\geq 3$  logaritmer över standardiserad baseline.

De fullständiga hematologiska svaren, de betydande cytogenetiska svaren och de fullständiga cytogenetiska svaren på förstahandsbehandlingen utvärderades enligt Kaplan-Meiers metod där patienter som inte svarade på behandlingen uteslöts ur beräkningarna på den sista behandlingsdagen. På basen av kalkyleringarna enligt dessa principer förbättrades de kumulativa svaren på förstahandsbehandlingen under perioden från 12 månader till 84 månader på följande vis: fullständiga hematologiska svar från 96,4 % till 98,4 % och fullständiga cytogenetiska svar från 69,5 % till 87,2 %.

I en uppföljning på sju år förekom händelser förknippade med sjukdomsprogression hos 93 patienter (16,8 %) i imatinibgruppen: 37 patienter övergick till accelererad fas/blastkris (6,7 %), ett betydande cytogenetiskt svar gick förlorat hos 31 patienter (5,6 %), ett fullständigt hematologiskt svar förlorades, eller mängden vita blodkroppar ökade hos 15 patienter (2,7 %), och 10 patienter (1,8 %) avled av någon annan orsak än KML. Inom gruppen som fick interferon och cytarabin förekom däremot 165 händelser (29,8 %), varav 130 uppkom i fall där alfa-interferon och cytarabin gavs som förstahandsbehandling.

Efter 84 månader var mängden patienter vars sjukdom inte framskridit till accelererad fas eller blastkris betydligt större inom gruppen som fått imatinib än inom gruppen som fått alfa-interferon (92,5 % vs. 85,1 %;  $p < 0,001$ ). Den procentuella andelen patienter vars sjukdom framskridit till accelererad fas eller blastkris minskade med fortsatt behandling för att år fyra och fem vara nere i mindre än 1 %. Överlevnad utan sjukdomsprogression vid 84 månader låg på uppskattningsvis 81,2 % inom imatinibgruppen och 60,6 % inom jämförelsegruppen ( $p < 0,001$ ). De årliga procentuella andelarna av sjukdomsprogression inom imatinibgruppen minskade över tid, oberoende av progressionstyp.

Totalt 71 (12,8 %) av de patienter som behandlats med imatinib och 85 (15,4 %) av dem som fått alfa-interferon och cytarabin avled. Uppskattad total överlevnad vid 84 månader var 86,4 % (83–90) för dem som randomiserats till imatinib och 83,3 % (80–87) för dem som randomiserats till alfa-interferon och cytarabin ( $p = 0,073$ , log-rank-test). Denna slutvariabel (tid till händelsen) påverkas kraftigt av det faktum att så pass många patienter som ursprungligen randomiserades till alfa-interferon och cytarabin övergick till imatinib. Inverkan av imatinib på överlevnaden hos patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas har utretts mer noggrant i en retrospektiv analys av ovan rapporterade data, där även primärdata ur en annan fas III-studie med exakt samma administrering av kombinationen interferon och cytarabin ( $n = 325$ ) beaktades. I denna retrospektiva analys konstaterades imatinib vara bättre än kombinationen med interferon och cytarabin ( $p < 0,001$ ): Efter 42 månader hade 47 (8,5 %) av patienterna som fått imatinib och 63 (19,4 %) av patienterna som fått interferon och cytarabin avlidit.

Graden av det cytogenetiska och molekylära svaret hade en tydlig inverkan på långtidsresultaten hos de patienter som fått imatinib. Uppskattningsvis 96 % (93 %) av patienterna som uppnått fullständigt cytogenetiskt svar (partiellt cytogenetiskt svar) vid 12 månader uppvisade ingen sjukdomsprogression till accelererad fas/blastkris vid 84 månader. Bland de patienter som inte uppnått ett betydande cytogenetiskt svar vid 12 månader, uppvisade endast 81 % en sjukdom som inte utvecklats till långt framskriden KML vid 84 månader ( $p < 0,001$  totalt,  $p = 0,25$  fullständigt vs. partiellt cytogenetiskt svar). Om en nedgång på minst 3 log i mängden BCR-ABL-transkriptor konstaterades vid 12 månader,

var sannolikheten för att sjukdomen inte skulle ha framskridit till accelererad fas eller blastkris vid 84 månader 99 %. Även en analys utförd vid 18 månader visade på resultat i samma riktning.

I denna studie tilläts en dosökning från 400 mg upp till 600 mg och ytterligare till 800 mg per dygn. Efter uppföljningen på 42 månader konstaterades förlust av cytogenetiskt svar (inom 4 veckor) hos 11 patienter. Hos 4 av dessa 11 patienter ökades dygnsdosen till 800 mg, vilket återställde det cytogenetiska svaret hos två av dem (1 partiellt cytogenetiskt svar och 1 fullständigt, hos denna patient konstaterades även molekyllärt svar). Av de 7 patienter vars dos inte ökades, återfick endast ett fullständigt cytogenetiskt svar. Andelen av vissa särskilda biverkningar var större hos de 40 patienter vars dos ökades till 800 mg i jämförelse mot patientgruppen före dosökningen (n = 551). De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala blödningar, bindvävsinflammationer och ökade transaminas- och bilirubinvärden. Övriga biverkningar rapporterades antingen i mindre utsträckning eller lika ofta som vanligt.

*Kronisk fas, behandlingssvikt med interferonbehandling:* 532 vuxna patienter behandlades med en startdos på 400 mg. Patienterna fördelades på tre huvudkategorier: behandlingssvikt hematologiskt (29 %), cytogenetiskt (35 %) och intolerans mot interferon (36 %). Patienterna hade tidigare fått IFN-behandling (medianlängd på behandlingen 14 månader) i doser  $\geq 25 \times 10^6$  IE/vecka och var alla i sen kronisk fas med en mediantid från diagnos på 32 månader. Den primära effektvariabeln i studien var andelen patienter med betydande cytogenetiskt svar (fullständigt plus partiellt svar, 0 till 35 % (Ph<sup>+</sup>)-metafas i benmärgen).

I denna studie uppvisade 65 % av patienterna ett betydande cytogenetiskt svar som var fullständigt hos 53 % (43 % bekräftade) av patienterna (Tabell 3). Fullständigt hematologiskt svar erhöles hos 95 % av patienterna.

*Accelererad fas:* 235 vuxna patienter med sjukdom i accelererad fas inkluderades. De första 77 patienterna inledde behandlingen med 400 mg varefter protokollet ändrades för att medge högre dosering och de återstående 158 patienterna började med 600 mg.

Den primära effektvariabeln var andelen patienter med hematologiskt svar, rapporterat antingen som fullständigt hematologiskt svar, inga tecken på leukemi (d.v.s. frånvaro av blaster i märg och perifert blod men utan fullständig remission i perifert blod som vid fullständigt svar) eller återgång till kronisk fas av KML. Bekräftat hematologiskt svar erhöles hos 71,5 % av patienterna (Tabell 3). Det är också viktigt att påpeka att 27,7 % av patienterna dessutom uppvisade ett betydande cytogenetiskt svar som var fullständigt hos 20,4 % (16 % bekräftade) av patienterna. För de patienter som behandlades med 600 mg var den nuvarande uppskattade graden av medianöverlevnad utan sjukdomsprogression och överlevnad totalt 22,9 respektive 42,5 månader.

*Myeloisk blastkris:* 260 patienter med myeloisk blastkris inkluderades. 95 (37 %) hade tidigare fått kemoterapi för behandling av antingen accelererad fas eller blastkris ("förbehandlade patienter"), medan 165 (63 %) inte hade fått detta ("obehandlade patienter"). De första 37 patienterna inledde behandlingen med en dos om 400 mg varefter protokollet ändrades för att medge högre dosering och de återstående 223 patienterna började med 600 mg.

Den primära effektvariabeln var graden av hematologiskt svar, rapporterat antingen som fullständig hematologisk remission, inga tecken till leukemi, eller återgång till KML i kronisk fas enligt samma kriterier som studien avseende accelererad fas. I denna studie uppvisade 31 % av patienterna ett hematologiskt svar (36 % hos tidigare obehandlade patienter och 22 % hos tidigare behandlade patienter). Svarefrekvensen var också högre hos patienter som behandlades med 600 mg (33 %) än hos patienter som fick 400 mg (16 %, p = 0,0220). Den aktuella uppskattningen av medianöverlevnad för tidigare obehandlade och behandlade patienter är 7,7 respektive 4,7 månader.

*Lymfoid blastkris:* ett begränsat antal patienter rekryterades i fas I-studier (n = 10). Det hematologiska svaret var 70 % med en duration på 2–3 månader.



Tabell 3: Behandlingsvar i kliniska studier på vuxna patienter med KML

	Studie 0110 37-månaders data Kronisk fas, Misslyckad IFN- behandling (n = 532)	Studie 0109 40,5-månaders data Accelererad fas (n = 235)	Studie 0102 38-månaders data Myeloisk blastkris (n = 260)
% av patienterna (95% CI)			
Hematologiskt svar <sup>1</sup>	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Fullständigt hematologiskt svar (CHR)	95 %	42 %	8 %
Inga tecken på leukemi (NEL)	Inte tillämpligt	12 %	5 %
Återgång till kronisk fas (RTC)	Inte tillämpligt	17 %	18 %
Betydande cytogenetiskt svar <sup>2</sup>	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Fullständigt (Bekräftat <sup>3</sup> ) [95 % CI]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20 % (16 %) [11,3–21,0]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiellt	12 %	7 %	8 %

**<sup>1</sup>Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor):**

Fullständigt hematologiskt svar (CHR):

Studie 0110 [Vita blodkroppar < 10 x 10<sup>9</sup>/l, trombocyter < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myelocyter + metamyelocyter < 5 % i blod, inga blaster och promyelocyter i blod, basofiler < 20 %, inget extramedullärt engagemang] och studierna 0102 och 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombocyter ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, inga blaster i blod, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom]

Inga tecken på leukemi (NEL):

Samma kriterier som för CHR men ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l och trombocyter ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (enbart 0102 och 0109)

Återgång till kronisk fas (RTC):

< 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever (enbart i 0102 och 0109).

**<sup>2</sup>Kriterier för cytogenetiskt svar:**

Ett betydande svar innefattar både fullständigt och partiellt svar: Fullständigt [0 % (Ph+)-metafaser], partiellt (1–35 %).

<sup>3</sup>Fullständigt cytogenetiskt svar bekräftat genom en andra cytogenetisk utvärdering av benmärgen utförd åtminstone en månad efter den ursprungliga benmärgsundersökningen.

*Pediatrik population:* Totalt 26 pediatrika patienter < 18 år och med endera KML i kronisk fas (n = 11) eller i blastkris, eller med (Ph+)-akuta leukemier (n = 15) rekryterades till en gradvis dosökande fas I-prövning. Detta var en population av tungt förbehandlade patienter, eftersom 46 % tidigare genomgått en benmärgstransplantation och 73 % kombinationskemoterapi. Patienterna behandlades med imatinibdoser på 260 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 7) och 570 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 5). Av 9 patienter med KML i kronisk fas och tillgängliga cytogenetiska data, uppnådde 4 (44 %) respektive 3 (33 %) ett fullständigt respektive partiellt cytogenetiskt svar. Ett betydande cytogenetiskt behandlingsvar observerades alltså hos 77 % av patienterna.

Totalt 51 pediatrika patienter med nyligen diagnosticerat, tidigare obehandlat KML i kronisk fas inkluderades i en öppen, enkelarmad fas II-multicenterstudie. Patienterna behandlades med imatinib i doser på 340 mg/m<sup>2</sup>/dag utan avbrott, under förutsättning att ingen dosbegränsande toxicitet förekom. Imatinibbehandlingen gav ett snabbt svar hos nyligen diagnosticerade patienter

med KML, och fullständigt hematologiskt svar konstaterades hos 78 % efter 8 veckors behandling. Den höga graden av CHR åtföljdes också av utveckling av ett fullständigt cytogenetiskt svar hos 65 % av patienterna, vilket är jämförbart med resultaten som observerats hos vuxna. Dessutom observerades ett partiellt cytogenetiskt svar hos 16 % och ett betydande cytogenetiskt svar hos 81 % av patienterna. Tiden till fullständigt cytogenetiskt svar uppgick till 3–10 månader hos majoriteten av de patienter som uppnådde ett fullständigt svar. Mediantiden till fullständigt cytogenetiskt svar var 5,6 månader (utvärderat med Kaplan-Meier-estimat).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för imatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för Philadelphiakromosom-(BCR-ABL)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

#### Kliniska studier vid Philadelphiakromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL)

*Nydiagnostiserad Ph+ ALL:* I en kontrollerad studie (ADE10) på induktion av imatinib kontra kemoterapi på 55 nydiagnostiserade patienter som var 55 år och äldre, inducerade imatinib, använt som monoterapi, fullständigt hematologiskt svar i väsentligt högre grad än kemoterapi (96,3 % kontra 50 %;  $p = 0,0001$ ). När räddningsbehandling med imatinib administrerades till patienter som inte svarade på, alternativt svarade dåligt på kemoterapi, ledde detta till att 9 (81,8 %) av 11 patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar. Denna kliniska effekt sammankopplades med högre reduktion av BCR-ABL-transkript hos de patienter som behandlats med imatinib än hos patienterna i kemoterapiarmen efter 2 veckors behandling ( $p = 0,02$ ). Samtliga patienter fick imatinib och stabiliserande kemoterapi (se Tabell 4) efter induktion och nivåerna av BCR-ABL-transkript var identiska för de två armarna vid 8 veckor. Som förväntat på grund av studiens utformning, observerades ingen skillnad i remissionsduration eller sjukdomsfri och total överlevnad, trots att patienter med fullständigt molekyllärt svar och fortsatt minimal resterande sjukdom hade bättre utfall både när det gäller remissionsduration ( $p = 0,01$ ) och sjukdomsfri överlevnad ( $p = 0,02$ ).

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 4) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekyllärt svar (49 av 102 utvärderbara patienter). Sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad överskred konstant 1 år och var större än historiska kontroller (sjukdomsfri överlevnad  $p < 0,001$ ; total överlevnad  $p < 0,0001$ ) i två studier (AJP01 och AUS01).

Tabell 4: Kemoterapibehandling i kombination med imatinib

<b>Studie ADE10</b>	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt på dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 6–7, 13–16; VCR 1 mg intravenöst på dagarna 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (0,5 h) på dagarna 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dag 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 22–25, 29–32
Konsolideringsbehandling I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (24 h) på dagarna 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–20
Konsolideringsbehandling II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 1–5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 1–5

<b>Studie AAU02</b>	
Induktionsbehandling ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/ m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 1–3, 15–16; VCR totaldos på 2 mg intravenöst på dagarna 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 1, 8; Prednison 60 mg/ m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–7, 15–21; IDA 9 mg/ m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–28; MTX 15 mg intratekalt på dagarna 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt på dagarna 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekalt på dagarna 1, 8, 15, 22
Konsoliderings- behandling ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h intravenöst (3 h) på dagarna 1–4; Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 3–5; MTX 15 mg intratekalt på dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt på dag 1
<b>Studie ADE04</b>	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 3–5; MTX 15 mg intratekalt på dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–5; VCR 2 mg intravenöst på dagarna 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 6–7, 13–14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 26–46
Konsoliderings- behandling	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–5; Vindecin 3 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dag 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> intravenöst (24 h) på dag 1; Etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 4–5; Ara-C 2 x 2 g/m <sup>2</sup> intravenöst (3 h med 12 h intervaller) på dag 5
<b>Studie AJP01</b>	
Induktionsbehandling	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> intravenöst (3 h) på dag 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (1 h) på dagarna 1–3; Vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> intravenöst på dagarna 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/ m <sup>2</sup> /dygn oralt
Konsoliderings- behandling	Alternerande kemoterapibehandling: högdos kemoterapi med MTX 1 g/m <sup>2</sup> intravenöst (24 h) på dag 1 och Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> intravenöst (med 12 h intervaller) på dagarna 2 - 3, i 4 cykler.
Underhållsbehandling	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> intravenöst på dag 1; Prednisoloni 60 mg/m <sup>2</sup> oralt på dagarna 1–5
<b>Studie AUS01</b>	
Induktions- och konsoliderings- behandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (3 h med 12 h intervaller) på dagarna 1–3; Vinkristin 2 mg intravenöst på dagarna 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (24 h) på dag 4; DEX 40 mg/dygn på dagarna 1–4 och 11–14, alternerande med följande medicinering: MTX 1 g/m <sup>2</sup> intravenöst (24 h) på dag 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> intravenöst (2 h med 12 h intervaller) på dagarna 2–3 (sammanlagt 8 cykler)
Underhållsbehandling	VCR 2 mg intravenöst en gång per månad i 13 månader; Prednisolon 200 mg oralt i 5 dygn/månad i 13 månader

Samtliga behandlingar inkluderar administrering av steroider som CNS-profylax.

Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin

*Pediatrik population:* I studie I2301 inkluderades totalt 93 barn, ungdomar och unga patienter (från 1 till 22 års ålder) med Ph+ ALL i en öppen, multicenter, sekventiell kohort, icke-randomiserad fas III-studie, där de behandlades med imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter induktionsbehandling. Imatinib administrerades intermittent i kohort 1 - 5, med en ökande behandlingstid och en tidigare start med imatinib från kohort till kohort; kohort 1 fick den lägsta intensiteten och kohort 5 fick den högsta intensiteten av imatinib (längst behandlingstid i dagar med en kontinuerlig daglig imatinibdosering under de första kemoterapibehandlingarna). En kontinuerlig daglig exponering av imatinib tidigt under behandlingen i kombination med kemoterapi i kohort 5 (n = 50) förbättrade den 4-årliga händelsefria överlevnaden jämfört med historiska kontroller (n = 120) som fått standardkemoterapi utan imatinib (69,6 % mot 31,6 %). Den uppskattade 4-åriga totala överlevnaden för kohort 5-patienterna var 83,6 % jämfört med 44,8 % i historiska kontroller. 20 av de 50 (40 %) patienterna i kohort 5 fick hematopoetisk stamcellstransplantation.

Tabell 5: Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	Etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 1-5 Ifosfamid (1.8 g/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dos med 3 h intervaller x 8 doser/dag intravenöst): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 6-15 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni Intratekalt metotrexat (åldersjusterad): dag 1 ENBART Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dag 8, 15
Konsolideringsblock 2 (3 veckor)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> över 24 timmar intravenöst): dag 1 Folinsyra (75 mg/m <sup>2</sup> vid timme 36 intravenöst; 15 mg/m <sup>2</sup> intravenöst eller oralt med 6 h intervaller x 6 doser) <sup>iii</sup> : dagar 2 och 3 Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dag 1 Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> /dos med 12 h intervaller x 4 intravenöst): dagar 2 och 3 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 4-13 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni
Reinduktionsblock 1 (3 veckor)	Vinkristin (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 1, 8, och 15 Daunorubicin (45 mg/m <sup>2</sup> /dag som bolus intravenöst): dagar 1 och 2 Cyklofosfamid (250 mg/m <sup>2</sup> /dos med 12 h intervaller x 4 doser intravenöst): dagar 3 och 4 PEG-asparaginas (2 500 IE/m <sup>2</sup> intramuskulärt): dag 4 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 5-14 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 Dexametason (6 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 1 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> över 24 timmar intravenöst): dagar 1 och 15 Folinsyra (75 mg/m <sup>2</sup> vid timme 36 intravenöst; 15 mg/m <sup>2</sup> intravenöst eller oralt med 6 h intervaller x 6 doser) <sup>iii</sup> : dagar 2, 3, 16, och 17 Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 Etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 Cyklofosfamid (300 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 27-36 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> med 12 h intervaller intravenöst): dagar 43, 44 L-asparaginas (6 000 ic/m <sup>2</sup> intramuskulärt): dag 44

Reinduktionsblock 2 (3 veckor)	Vinkristin (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 1, 8, och 15 Daunorubicin (45 mg/m <sup>2</sup> /dag som bolus intravenöst): dagar 1 och 2 Cyklofosfamid (250 mg/m <sup>2</sup> /dos med 12 h intervaller x 4 doser intravenöst): dagar 3 och 4 PEG-asparaginas (2 500 IE/m <sup>2</sup> intramuskulärt): dag 4 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 5-14 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 Dexametason (6 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 2 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> över 24 timmar intravenöst): dagar 1 och 15 Folinsyra (75 mg/m <sup>2</sup> vid timme 36 intravenöst; 15 mg/m <sup>2</sup> intravenöst eller oralt med 6 h intervaller x 6 doser) <sup>iii</sup> : dagar 2, 3, 16, och 17 Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 Etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 Cyklofosfamid (300 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 27-36 eller tills ANC > 1 500 efter neutropeni Cytarabin (3 g/m <sup>2</sup> med 12 h intervaller intravenöst): dagar 43, 44 L-asparaginas (6 000 ie/m <sup>2</sup> intramuskulärt): dag 44
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 1-4	Metotrexat (5 g/m <sup>2</sup> över 24 timmar intravenöst): dag 1 Folinsyra (75 mg/m <sup>2</sup> vid timme 36 intravenöst; 15 mg/m <sup>2</sup> intravenöst eller oralt med 6 h intervaller x 6 doser) <sup>iii</sup> : dagar 2 och 3 Intratekal trippelterapi (åldersjusterad): dagar 1 och 29 Vinkristin (1,5 mg/m <sup>2</sup> intravenöst): dagar 1 och 29 Dexametason (6 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-5; 29-33 6-merkaptopurin (75 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 8-28 Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 8, 15, 22 Etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> intravenöst): dagar 29-33 Cyklofosfamid (300 mg/m <sup>2</sup> /dag intravenöst): dagar 29-33 MESNA (intravenöst): dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg subkutant): dagar 34-43
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykel 5	Kraniell bestrålning (enbart cykel 5) 12 Gy i 8 fraktioner för alla patienter som är CNS1 och CNS2 vid diagnos 18 Gy i 10 fraktioner för patienter som är CNS3 vid diagnos Vinkristin (1,5 mg/m <sup>2</sup> intravenöst): dagar 1 och 29 Dexametason (6 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-5; 29-33 6-merkaptopurin (75 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 11-56 (paus i administreringen av 6-merkaptopurin under 6-10 dagar av kraniell bestrålning som startar på dag 1 av cykel 5. 6-merkaptopurin startas på första dagen efter fullföljd kraniell bestrålning) Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /vecka oralt): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 6-12	Vinkristin (1,5 mg/m <sup>2</sup> intravenöst): dagar 1 och 29 Dexametason (6 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-5; 29-33 6-merkaptopurin (75 mg/m <sup>2</sup> /dag oralt): dagar 1-56 Metotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /vecka oralt): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

MESNA = 2-merkaptotansulfonatnatrium, G-CSF = granulocytstimulerande faktor, iii = eller till en metotrexathalt på < 0,1 µmol, Gy = gray

Studie AIT07 var en multicenter, öppen, randomiserad, fas II/III studie som inkluderade 128 patienter (1 till < 18 år) som behandlades med imatinib i kombination med kemoterapi. Säkerhetsdata från denna studie förefaller vara i enlighet med säkerhetsprofilen för imatinib hos Ph+ ALL patienter.

*Recidiverande/refraktära Ph+ ALL:* När imatinib användes som monoterapi för patienter med recidiverande/refraktär Ph+ ALL, ledde det till en frekvens på 30 % för hematologiskt svar (9 %

fullständigt) och en frekvens på 23 % för betydande cytogenetiskt svar för 53 av de 411 patienter som var utvärderbara för svar. (Obs! Av de 411 patienterna behandlades 353 i ett utvidgat accessprogram, d.v.s. expanded access program, utan insamlande av primära svarsdata). Mediantiden till progression i den totala populationen på 411 patienter med recidiverande/refraktär Ph+ ALL varierade mellan 2,6 och 3,1 månader. Mediantiden för totalöverlevnad var mellan 4,9 och 9 månader för de 401 utvärderbara patienterna. Data var likartade vid re-analys av enbart patienter vid ålder 55 år eller äldre.

#### Kliniska studier vid myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom (MDS/MPD)

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Klinisk nytta eller ökad överlevnad har inte visats i en enda klinisk studie. En öppen multicenter-, fas-II klinisk studie (studie B2225) där imatinib administrerades till olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar sammankopplade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser har utförts. Denna studie inkluderade 7 patienter med myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom som behandlades med 400 mg imatinib dagligen. Tre patienter uppvisade ett fullständigt hematologiskt svar och en patient uppnådde ett partiellt hematologiskt svar. Vid tiden för originalanalysen utvecklade tre av fyra patienter med klarlagt re-arrangemang av PDGFR-genen ett hematologiskt svar (2 fullständiga och 1 partiellt). Åldern på dessa patienter varierade från 20 till 72 år.

En observationell registerstudie (L2401) genomfördes för att samla in långsiktiga data om säkerhet och effekt hos patienter med myeloproliferativa neoplasier med re-arrangemang av PDGFR- $\beta$  som behandlades med imatinib. De 23 patienter som ingick i detta register fick imatinib i en daglig dos om 264 mg i median (intervall: 100 till 400 mg) under en medianduration på 7,2 år (intervall 0,1 till 12,7 år). På grund av registrets observationella karaktär fanns hematologiska, cytogenetiska och molekylära data tillgängliga för 22, 9 respektive 17 av de 23 patienter som inkluderats. Vid konservativt antagande att patienter där data saknades inte svarat på behandlingen observerades fullständigt hematologiskt svar hos 20 av 23 (87 %) patienter, fullständigt cytogenetiskt svar hos 9 av 23 (39,1 %) patienter respektive molekylärt svar hos 11 av 23 (47,8 %) patienter. Beräknat utifrån patienter med minst en giltig utvärdering var svarsfrekvenserna för fullständigt hematologiskt svar, fullständigt cytogenetiskt svar och molekylärt svar 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) respektive 11/17 (64,7 %).

Information om ytterligare 24 patienter med myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom har rapporterats i 13 publikationer. 21 patienter behandlades med 400 mg imatinib dagligen, medan de 3 övriga patienterna erhöll lägre doser. Hos elva patienter upptäcktes re-arrangemang av PDGFR-genen och 9 av dem uppnådde fullständigt hematologiskt svar och 1 partiellt hematologiskt svar. Åldern på dessa patienter varierade från 2 till 79 år. I en nyligen publicerad artikel med uppdaterad information gällande 6 av dessa 11 patienter klarlades att alla dessa patienter förblev i cytogenetisk remission (intervall 32 - 38 månader). Samma publikation rapporterade om data från långtidsuppföljning av 12 patienter med myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom och re-arrangemang av PDGFR-genen (5 patienter ur studie B2225). Dessa patienter erhöll imatinib under en mediantid på 47 månader (intervall 24 dagar–60 månader). Hos 6 av dessa patienter överstiger nu uppföljningen 4 år. Elva patienter uppnådde snabbt fullständigt hematologiskt svar, 10 hade fullständig utläkning av cytogenetiska abnormiteter och en minskning eller försvinnande av fusionstranskript bestämt med RT-PCR. Hematologiskt och cytogenetiskt svar har kvarstått i median 49 månader (intervall 19 - 60) respektive 47 månader (intervall 16 - 59). Den sammantagna överlevnaden är 65 månader sedan diagnos (intervall 25 - 234). Imatinib givet till patienter utan den genetiska translokationen resulterar vanligen inte i någon nytta.

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts hos pediatrika patienter med myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom. Fem patienter med myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ sjukdom associerat med re-arrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i 4 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 3 månader till 4 år och imatinib gavs i en dos på 50 mg dagligen eller doser från 92,5 till 340 mg/m<sup>2</sup> dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, cytogenetiskt svar och/eller kliniskt svar.

### Kliniska studier vid hypereosinofilt syndrom (HES)/kronisk eosinofil leukemi (CEL)

I en öppen, multicenter, fas-II klinisk studie (studie B2225) testades imatinib hos olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar förknippade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. I denna studie behandlades 14 patienter med hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi med 100 mg till 1 000 mg imatinib dagligen. Ytterligare 162 patienter med hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi har rapporterats i 35 publicerade fallrapporter och fallserier i vilka de erhöll imatinib i doser om 75 mg till 800 mg dagligen. Cytogenetiska abnormiteter utvärderades hos 117 av den totala populationen om 176 patienter. Hos 61 av dessa 117 patienter identifierades FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fusionskinas. Ytterligare fyra patienter med hypereosinofilt syndrom var positiva för FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fusionskinas i 3 andra publicerade rapporter. Alla 65 patienter som var positiva för FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -fusionskinas uppnådde ett fullständigt hematologiskt svar som bibehölls i månader (intervall från 1+ till 44+ månader vid datum för rapportering). Som rapporterats i en nyligen utgiven publikation, uppnådde 21 av dessa 65 patienter också en fullständig molekyllär remission med en medianuppföljning på 28 månader (intervall 13–67 månader). Åldern på dessa patienter varierade från 25 till 72 år. Dessutom rapporterade prövarna i fallrapporterna om förbättringar i symtomatologi och andra abnorma organ dysfunktioner. Förbättringar i organsystemen rapporterades för hjärta, nervsystem, hud/subkutan vävnad, andningsvägar/bröstkorg/mediastinum, muskuloskeletala systemet, bindväv, blodkärl och magtarmkanal.

Det finns inga kontrollerade studier hos pediatrika patienter med hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi. Tre patienter med hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi associerat med re-arrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i 3 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 2 till 16 år och imatinib gavs i doser på 300 mg/m<sup>2</sup> dagligen eller i doser på 200 till 400 mg dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, fullständigt cytogenetiskt svar och/eller fullständigt molekyllärt svar.

### Kliniska studier vid icke-resecerbar och/eller metastaserande GIST

En fas-2, öppen, randomiserad, okontrollerad, multinationell studie genomfördes på patienter med icke-resecerbara eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST). I denna studie rekryterades och randomiserades 147 patienter att er hålla endera 400 mg eller 600 mg imatinib en gång dagligen oralt i upp till 36 månader. Dessa patienter varierade i ålder mellan 18 och 83 år och hade en patologisk diagnos av Kit-positiv, malign GIST som var icke-resecerbar och/eller metastaserande. Immunohistokemi utfördes rutinemässigt med Kit-antikropp (A-4502, polyklonalt kaninantiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) i enlighet med analys med en avidin-biotin- peroxid-komplexmetod efter antigenåtervinning.

Det primära beviset på effektivitet baserades på objektiva svar. Det krävdes att tumörerna var mätbara vid åtminstone ett sjukdomsställe och svars karakteriseringen baserades på kriterier från Southwestern Oncology Group (SWOG). Resultaten anges i Tabell 6.

**Tabell 6 Bästa tumörsvaren i studie STIB2222 (GIST)**

Bästa svar	Alla doser (n=147)
	n (%)
Fullständigt svar	1 (0,7)
Partiellt svar	98 (66,7)
Stabil sjukdom	23 (15,6)
Progressiv sjukdom	18 (12,2)
Inte märbart	5 (3,4)
Okänt	2 (1,4)

Det var ingen skillnad i svarsfrekvens mellan de båda dosgrupperna. Ett betydande antal patienter som hade en stabil sjukdom vid tiden för interimanalysen uppnådde partiellt svar vid längre behandling (medianuppföljning 31 månader). Mediantiden till svar var 13 veckor (95 % KI 12–23). Mediantiden till behandlingssvikt hos de som svarat var 122 veckor (95 % KI 106–147), medan den för

patientpopulationen i stort var 84 veckor (95 % KI 71–109). Medianöverlevnaden har inte nåtts. Uppskattad överlevnad efter 36 månaders uppföljning enligt Kaplan-Meier är 68 %.

I två kliniska prövningar (studie B2222 och intergruppstudien S0033) ökades den dagliga dosen av imatinib till 800 mg hos patienter som sviktade på de lägre dagliga doserna på 400 mg eller 600 mg. Den dagliga dosen ökades till 800 mg hos totalt 103 patienter; 6 patienter uppnådde partiellt svar och 21 stabiliserad sjukdom efter dosökning till en generell klinisk nytta på 26 %. Från de säkerhetsdata som finns tillgängliga verkade inte en ökad dos till 800 mg dagligen hos patienter som sviktade på lägre doser på 400 mg eller 600 mg dagligen påverka säkerhetsprofilen för imatinib.

#### Kliniska studier vid adjuvant GIST

Imatinib studerades som adjuvant terapi i en multicenter, dubbelblind, långtids, placebokontrollerad fas III studie (Z9001) omfattande 773 patienter. Åldrarna hos dessa patienter sträckte sig från 18 till 91 år. Patienter som hade en histologisk diagnos av primär GIST uttryckande Kit protein vid immunokemi och en tumörstorlek  $\geq 3$  cm i maximal dimension, med radikal resektion av primär GIST inom 14-70 dagar före registrering inkluderades. Efter resektion av primär GIST, randomiserades patienter till en av de två armarna: imatinib 400 mg/dag eller motsvarande placebo under ett år.

Studiens primära endpoint var återfallsfri överlevnad (RFS), definierad som tiden från randomiseringsdagen till dagen för återfall eller död oavsett orsak.

Imatinib förlängde signifikant RFS, med 75 % av patienterna återfallsfria vid 38 månader i imatinibgruppen gentemot 20 månader i placebogruppen (95 % KI, [30 - icke uppskattningsbart]; respective [14 - icke uppskattningsbart]); (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Vid ett år var total RFS signifikant bättre för imatinib (97,7 %) gentemot placebo (82,3 %), ( $p < 0,0001$ ). Risken för återfall reducerades alltså med cirka 89 % jämfört med placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Risken för återfall hos patienter efter kirurgi av deras primära GIST bedömdes retrospektivt baserat på följande prognostiska faktorer: tumörstorlek, mitotiskt index, tumörens plats. Data för mitotiskt index var tillgängliga för 556 av de 713 i intention-to-treat (ITT)-populationen. Resultaten av subgruppsanalyser i enlighet med riskklassificeringar enligt United States National Institutes of Health (NIH) och Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)- visas i Tabell 7. Ingen fördel observerades i låg- och mycket lågrisk-grupperna. Ingen fördel beträffande total överlevnad har observerats.

**Tabell 7 Översikt av Z9001-studiens RFS analyser enligt NIH och AFIP riskklassificering**

Risk-kriterier	Risknivå	% av patienter	Antal händelser / Antal patienter	Total hazard ratio (95 % KI)*	RFS-tal (%)	
					12 månader	24 månader
					Imatinib vs. placebo	Imatinib vs. placebo
NIH	Låg	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermediär	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Hög	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Mycket låg	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Låg	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Måttlig	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Hög	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Hel uppföljningsperiod; N.E. – Not estimable (Går ej att uppskatta)

En andra multicenter, öppen fas III studie (SSG XVIII/AIO) jämförde 12 månaders behandling mot 36 månaders behandling med imatinib 400 mg/dag hos patienter efter kirurgisk resektion av GIST och en av följande: tumördiameter > 5 cm och mitosantal > 5/50 high power fields (HPF); eller tumördiameter > 10 cm och oavsett mitosantal eller oavsett tumörstorlek med mitosantal > 10/50 HPF



eller tumörer som bröstit in i bukhålan. Sammanlagt 397 patienter hade samtyckt och randomiserats till studien (199 patienter i 12-månadersarmen och 198 patienter i 36-månadersarmen), medianåldern var 61 år (intervall 22 till 84 år). Mediantiden för uppföljning var 54 månader (från randomiseringsdatum till sista data) med totalt 83 månader mellan randomisering av första patient till avbrytande.

Studiens primära endpoint var återfallsfri överlevnad (RFS), definierad som tiden från randomiseringsdagen till dagen för återfall eller död oavsett orsak.

Trettiosex (36) månaders behandling med imatinib förlängde signifikant RFS jämfört med 12 månaders behandling med imatinib (hazard ratio (HR) = 0,46 [0,32-0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tabell 8, Figur 1).

Dessutom förlängde 36-månaders behandling med imatinib signifikant den totala överlevnaden (OS) jämfört med 12-månaders behandling med imatinib (HR = 0,45 [0,22-0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tabell 8, Figur 2).

En förlängd behandlingstid (> 36 månader) kan fördröja uppkomsten av ytterligare återfall, men effekterna av denna observation på den totala överlevnaden är fortfarande okänd.

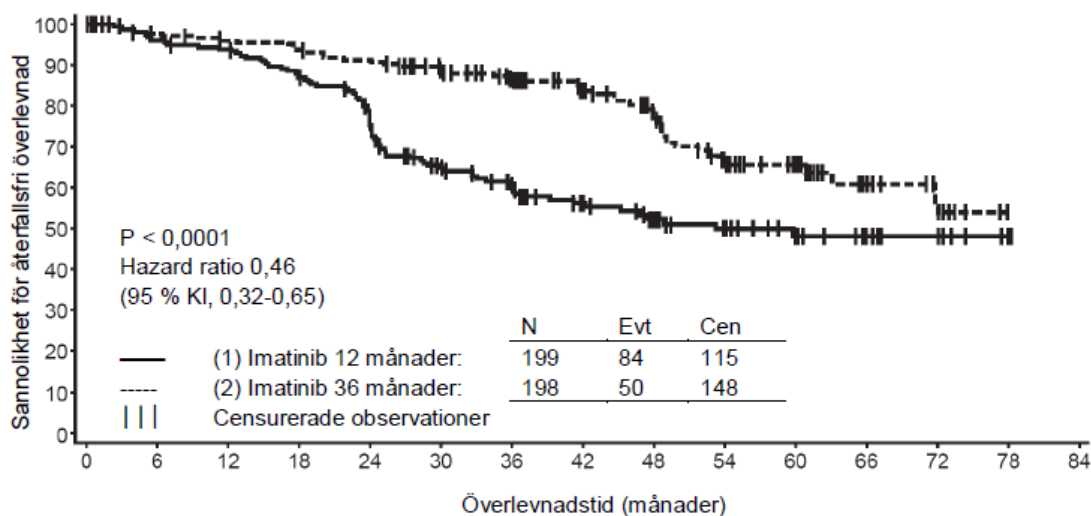
Totala antalet dödsfall var 25 för 12-månader behandlingsarmen och 12 för 36-månader behandlingsarmen.

Behandling med imatinib i 36 månader var överlägsen behandling i 12 månader enligt ITT-analysen, d.v.s. hela studiepopulationen inkluderad. I en planerad subgruppsanalys baserad på mutationstyp, var HR för RFS för 36-månaders behandling av patienter med mutationer i exon 11 0,35 [95 % KI: 0,22, 0,56]. Inga slutsatser kan dras för andra mindre vanliga mutationsundergrupper på grund av det låga antalet observerade händelser.

**Tabell 8 12-månaders och 36-månaders behandling med imatinib (SSGXVIII/AIO prövning)**

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

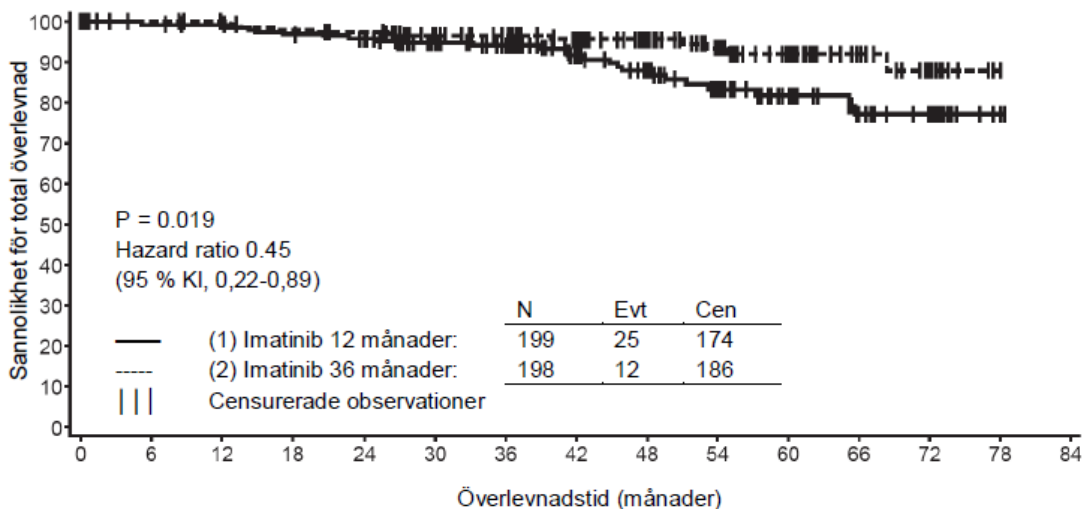
**Figur 1 Kaplan-Meier skattning för endpoint primär återfallsfri överlevnad (ITT population)**



Risk : Händelser

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

**Figur 2 Kaplan-Meier skattning för total överlevnad (ITT population)**



Risk : Händelser

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

Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med c-Kit positiv GIST. Sjutton (17) patienter med GIST (med eller utan Kit och PDGFR mutationer) har rapporterats i 7 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 8 till 18 år och imatinib gavs både i adjuvanta och metastaserande fall i doser från 300 till 800 mg dagligen. Majoriteten av barnpatienter som behandlats för GIST saknade data för att bekräfta c-kit eller PDGFR mutationer vilket kan ha lett till blandade kliniska utfall.

#### Kliniska studier vid dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP)

En fas II, öppen, multicenter klinisk studie (studie B2225) utfördes på 12 patienter med dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) som behandlades med 800 mg imatinib dagligen. Åldrarna hos DFSP-patienterna sträckte sig från 23 till 75 år; DFSP var metastatisk, lokalt återkommande efter initial resektiv kirurgi och bedömd ej vara mottaglig för ytterligare resektiv kirurgi vid tidpunkten för

inträde i studien. Primärt kännetecken för effekt baserades på objektiv svarsfrekvens. Av de 12 patienter som inkluderades i studien svarade 9; en fullständigt och 8 partiellt. Tre av patienterna som uppnått partiellt svar blev senare sjukdomsfria genom kirurgi. Behandlingstiden i studie B2225 var i median 6,2 månader, med 24,3 månader som maximal tid. Ytterligare 6 DFSP-patienter som behandlats med imatinib har rapporterats i 5 publicerade fallrapporter. Åldrarna hos dessa patienter varierade från 18 månader till 49 år. De vuxna patienter som rapporterats i den publicerade litteraturen behandlades med antingen 400 mg (4 fall) eller 800 mg (1 fall) imatinib dagligen. Fem (5) patienter svarade på behandlingen; 3 patienter fullständigt och 2 partiellt. Mediantiden för behandling i den publicerade litteraturen sträckte sig från 4 veckor upp till mer än 20 månader. Translokation t(17:22)[q22;q13], eller dess genprodukt, förekom hos nästan alla patienter som svarade på imatinibbehandling.

Det finns inga kontrollerade studier hos pediatrika patienter med dermatofibrosarkoma protuberans. Fem patienter med DFSP och re-arrangemang av PDGFR-generna har rapporterats i 3 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från nyfödda till 14 år och imatinib gavs i en dos om 50 mg dagligen eller doser från 400 till 520 mg/m<sup>2</sup> dagligen. Alla patienter uppnådde partiellt och/eller fullständigt svar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Imatinibs farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats med doser på 25–1 000 mg. Den farmakokinetiska profilen i plasma analyserades på dagarna 1, 7 och 28, varvid steady-state för läkemedelshalterna i plasma hade uppnåtts.

### Absorption

Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för imatinib är 98 %. AUC-värdet för imatinib i plasma varierade i hög grad mellan olika patienter efter en peroral dos. När imatinib togs tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll reduceras absorptionen för imatinib endast i liten grad (11 % minskning av C<sub>max</sub> och förlängning av t<sub>max</sub> med 1,5 timmar) och AUC minskade en aning (7,4 %) jämfört med under fasta. Effekten av tidigare gastrointestinal kirurgi på läkemedelsabsorptionen har inte undersökts.

### Distribution

Vid kliniskt relevanta koncentrationer av imatinib är bindningen till plasmaproteinerna (huvudsakligen till albumin och surt alfa-1-glykoprotein samt i låg grad till lipoprotein) cirka 95 % på basis av försök *in vitro*.

### Metabolism

Den mest betydande cirkulerande metaboliten hos människa är det N-demetylerade piperazinderivat som uppvisar en lika stor effekt *in vitro* som modersubstansen. AUC för denna metabolit i plasma är bara 16 % av AUC för imatinib. Plasmaproteinbindningen av den N-demetylerade metaboliten är likartad som hos modersubstansen.

Imatinib och N-demetylm metaboliten svarade tillsammans för cirka 65 % av den cirkulerande radioaktiviteten (AUC<sub>(0-48 h)</sub>). Den resterande cirkulerande radioaktiviteten utgjordes av flera olika, mindre betydande metaboliter.

Resultaten *in vitro* visade att CYP3A4 är det huvudsakliga humana P450-enzym som katalyserar biotransformeringen av imatinib. Av ett antal läkemedel som kunde tänkas tas samtidigt (paracetamol, aciklovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroxiurea, norfloxacin, penicillin V) var det endast erytromycin (IC<sub>50</sub> 50 mikromol/l) och flukonazol (IC<sub>50</sub> 118 mikromol/l) som uppvisade en hämning av imatinibmetabolismen i en grad som kunde vara kliniskt relevant.

Imatinib visades *in vitro* vara en kompetitiv hämmare av substratmarkörer för CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4/5. K<sub>i</sub>-värdena i humana levermikrosomer var då 27, 7,5 respektive 7,9 mikromol/l. Maximala plasmakoncentrationsvärden för imatinib hos patienter är 2–4 mikromol/l. Följaktligen är en

hämning av CYP2D6- och/eller CYP3A4/5-medierad metabolism för samtidigt administrerade läkemedel möjlig. Imatinib inverkar inte på biotransformeringen av fluorouracil, men det hämmade paklitaxels metabolism som ett resultat av en kompetitiv hämning av CYP2C8 ( $K_i = 34,7$  mikromol/l). Detta  $K_i$ -värde är betydligt högre än de förväntade plasmanivåerna av imatinib hos patienter. Följaktligen förväntas ingen interaktion vid samtidig administrering av fluorouracil eller paklitaxel och imatinib.

#### Eliminering

Baserat på en analys av återvunnen imatinibdos i urin och faeces efter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -märkt läkemedel, eliminerades cirka 81 % av dosen inom 7 dagar (68 % i faeces, 13 % i urin). 25 % av dosen eliminerades i form av oförändrat imatinib (5 % i urin, 20 % i faeces), resten i form av metaboliter.

#### Farmakokinetik i plasma

Hos friska frivilliga försökspersoner som fick peroralt imatinib var halveringstiden för detta läkemedel ungefär 18 timmar, vilket indikerar att dosering en gång dagligen är lämplig. Ökningen av genomsnittligt AUC var linjär och dosproportionerlig med ökande dos inom intervallet 25–1 000 mg imatinib (peroralt tillförelse). Imatinibs kinetiska egenskaper ändrades inte vid upprepad dosering och ackumuleringen antog en faktor på 1,5–2,5 vid steady-state och dosering en gång dagligen.

#### Farmakokinetik hos GIST-patienter

Hos patienter med GIST var exponeringen vid steady-state 1,5 gånger högre än den som observerats hos KML-patienter vid samma dos (400 mg dagligen). Baserat på preliminär populationsfarmakokinetik hos GIST-patienter var det tre variabler (albumin, antalet vita blodkroppar och bilirubin), som befanns ha ett statistiskt signifikant samband med farmakokinetiken för imatinib. Minskade värden av albumin orsakade en minskad clearance (CL/f). Större antal vita blodkroppar ledde till en minskning av CL/f. Emellertid, dessa samband är inte tillräckligt uttalade för att kräva en dosjustering. Hos denna patientpopulation kan förekomsten av levermetastaser möjligen leda till leverinsufficiens och minskad metabolism.

#### Populationsfarmakokinetik

En farmakokinetisk analys i en population av KML-patienter visar på en lätt effekt av ålder på distributionsvolymen (12 % ökning hos patienter > 65 år). Denna förändring bedöms inte vara kliniskt signifikant. Effekten av kroppsvikt på clearance av imatinib är sådan att en patient som väger 50 kg förväntas ha en genomsnittlig clearance på 8,5 l/timme, medan motsvarande clearance för en patient som väger 100 kg förväntas vara 11,8 l/timme. Dessa förändringar anses inte vara tillräckligt stora för att motivera en dosjustering på grundval av kroppsvikt. Det föreligger ingen effekt av kön på imatinibs kinetiska egenskaper.

#### Farmakokinetik hos den pediatrika populationen

Liksom hos vuxna patienter, absorberades imatinib snabbt efter oral administrering hos pediatrika patienter i både fas I-och fas II-studier. Administrering till barn i doser på 260 respektive 340 mg/m<sup>2</sup>/dag ledde till en liknande exponering som doser på 400 mg respektive 600 mg imatinib till vuxna patienter. Jämförelsen av AUC<sub>(0-24)</sub> vid dag 8 och dag 1 vid dosnivån 340 mg/m<sup>2</sup>/dag visade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

Baserat på en farmakokinetisk analys i en sammanslagen population av pediatrika patienter med hematologiska rubbningar (KML, Ph+ALL, eller andra hematologiska rubbningar som behandlats med imatinib), ökar clearance av imatinib med ökad kroppsyta. Efter korrigering av den effekt kroppsytan gav, hade ingen annan demografisk egenskap såsom ålder, kroppsvikt och viktindex några kliniskt signifikanta effekter på exponeringen av imatinib. Analysen bekräftar att exponeringen av imatinib hos pediatrika patienter som fick 260 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen (överskred ej 400 mg en gång dagligen) eller 340 mg/m<sup>2</sup> en gång dagligen (överskred ej 600 mg en gång dagligen) var likt de hos vuxna patienter som fick imatinib 400 mg eller 600 mg en gång dagligen.

### Organfunktionsnedsättning

Imatinib och dess metaboliter utsöndras inte signifikant via njurarna. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion tycks ha högre plasmaexponering än patienter med normal njurfunktion. Ökningen är cirka 1,5 till 2 ggr, vilket motsvarar en 1,5 x ökning av surt alfa-1-glykoprotein i plasma, till vilket imatinib binder starkt. Clearance av fritt aktivt imatinib är förmodligen likartad för patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion, eftersom imatinib endast elimineras via njurarna i mindre utsträckning (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Trots att resultaten från de farmakokinetiska analyserna visade att det finns en betydande variation mellan individer, ökade inte medexponeringen för imatinib hos patienter med varierande grad av leverfunktionsrubning (se avsnitten 4.2, 4.4 och 4.8).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Utvärdering av den prekliniska säkerhetsprofilen för imatinib har gjorts på råtta, hund, apa och kanin.

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering uppvisade milda till måttliga hematologiska förändringar hos råtta, hund och apa, samt benmärgsförändringar hos råtta och hund.

Hos råtta och hund var levern målorgan. Milda till måttliga transaminasstegringar och en liten minskning i kolesterol, triglycerider, totala protein- och albuminvärden observerades hos båda djurarterna. Inga histopatologiska förändringar kunde ses i rättlever. Allvarlig levertoxicitet observerades hos hundar som behandlats i 2 veckor, med förhöjda leverenzym, hepatocellulär nekros, gallgångsnekros och gallgångshyperplasi.

Njurtoxicitet observerades hos apor som behandlats i 2 veckor, med fokal mineralisering och utvidgning av njurtubuli och tubulär nekros. Ökat blodurea och kreatinin observerades hos flera av dessa djur. Hos råttor observerades hyperplasi av epitelet i njurpapillen och i urinblåsan vid doser på  $\geq 6$  mg/kg i en studie på 13 veckor utan några förändringar i serum- eller urinparametrarna. En ökad frekvens av opportunistiska infektioner observerades vid kronisk behandling med imatinib.

I en 39-veckorsstudie på apa, kunde inget NOAEL (nivån för ingen observerad toxisk effekt) bestämmas då den lägsta dosen var 15 mg/kg, vilket är ungefär en tredjedel av den maximala dosen på 800 mg/dag till människa baserat på kroppsytan. Behandlingen orsakade en försämring av de normalt symtomfria malariainfektionerna hos dessa djur.

Imatinib ansågs inte vara genotoxiskt i bakterier (Ames test), mammalieceller (muslymfom) *in vitro* och i rättmikronukleus *in vivo*. Positiva genotoxiska effekter avseende klastogenicitet (kromosomavvikelse) erhöles i ett mammaliecellstest *in vitro* (Chinese hamster ovary) i närvaro av metabolisk aktivering. Två intermediärer från tillverkningsprocessen, som också finns i den färdiga produkten, är positiva för mutagenes i Amestestet. En av dessa intermediärer var även positiv i muslymfomtestet.

I en fertilitetsstudie på hanråttor som doserades imatinib i 70 dagar innan parning, minskade testikel- och bitestikelvikten och procentandelen rörliga spermier vid 60 mg/kg, vilket ungefär är lika med den maximala kliniska dosen på 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Detta sågs inte vid doser på  $\leq 20$  mg/kg. En lätt till måttlig minskning i spermatogenes observerades hos hund vid orala doser på  $\geq 30$  mg/kg. När honråttor doserades imatinib i 14 dagar innan parning och fram till dräktighetsdag 6, sågs ingen effekt på parning eller antal dräktiga honor. Vid doser på 60 mg/kg hade honråttorna en signifikant spontanförlust av foster och ett reducerat antal levande foster. Detta sågs inte vid doser på  $\leq 20$  mg/kg.

I en oral, pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor, noterades en röd vaginal flytning hos gruppen som fick 45 mg/kg/dag på endera dräktighetsdag 14 eller 15. Vid samma dos, ökade antalet dödfödda ungar liksom de som avled mellan postpartumdag 0 och 4. Hos F1-avkomman, vid samma dosnivå, minskade medelkroppsvikten från födsel till avlivning och antalet kullar som uppnådde kriterier för preputial separering minskade något. F1-fertiliteten påverkades inte, medan ett ökat antal resorptioner

och ett minskat antal levande foster noterades med 45 mg/kg/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för både moderdjurens och F1-generationen var 15 mg/kg/dag (motsvarar cirka en fjärdedel av den maximala dosen till människa på 800 mg).

Imatinib var teratogent hos råttor när det gavs under organogenesen vid doser på  $\geq 100$  mg/kg, vilket ungefär är lika med den maximala kliniska dosen på 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Teratogena effekter omfattade exencefali eller encefalocele, frånvarande/minskat frontal-och frånvarande parietalben. Dessa effekter sågs inte vid doser på  $\leq 30$  mg/kg.

Inga nya målorgan identifierades i den juvenila utvecklingstoxikologiska studien på råttor (dag 10 till 70 postpartum) med avseende på kända målorgan hos vuxna råttor. I den juvenila toxikologiska studien observerades effekter på tillväxt, försening i vaginal öppning och preputial separation vid ungefär 0,3 till 2 gånger pediatrik medexponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m<sup>2</sup>. Dessutom observerades mortalitet hos juvenila djur (kring avvänjningsfasen) vid ungefär 2 gånger pediatrik medexponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m<sup>2</sup>.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor resulterade administrering av imatinib med 15, 30 och 60 mg/kg/dag i en statistiskt signifikant reduktion av livslängden hos hannar vid 60 mg/kg/dag och honor vid  $\geq 30$  mg/kg/dag. Histopatologisk undersökning av avlidna djur visade på kardiomyopati (båda könen), kronisk progressiv nefropati (honor) och papillom i preputiala körtlar som huvudorsak till död eller orsak till avlivning. Målorgan för neoplastiska förändringar var njurar, urinblåsa, urinrör, preputiala och klitorala körtlar, tunntarm, bisköldkörtlar, binjurekörtlar och icke-glandulär magsäck.

Papillom/karcinom i preputiala och klitorala körtlar noterades från 30 mg/kg/dag och uppåt, vilket utgör ungefär 0,5 respektive 0,3 gånger den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag och 0,4 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag.

Njuradenom/karcinom, urinblåse-och urinrörspapillom, tunntarmsadenokarcinom, bisköldkörteladenom, benigna och maligna medullära tumörer i binjuror och papillom/karcinom i icke-glandulär magsäck noterades vid 60 mg/kg/dag, vilket utgör ungefär 1,7 eller 1 gång den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag, och 1,2 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen bakom och betydelsen av dessa fynd i karcinogenicitetsstudien på råttor för människor är ännu inte klarlagda.

Icke-neoplastiska förändringar som inte identifierats i tidigare prekliniska studier förekom i det kardiovaskulära systemet, i bukspottkörtel, endokrina organ och tänder. De viktigaste förändringarna innefattade hjärthypertrofi och dilatation, vilket hos vissa djur gav symptom på hjärtinsufficiens.

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

kalciuvätefosfat  
krospovidon  
magnesiumstearat.

#### Filmdragering:

makrogol  
polyvinylalkohol  
talk  
titandioxid (E 171)  
gul järnoxid (E 172)  
röd järnoxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år.

Tablettburkar: Hållbarhet i öppnad förpackning är 3 månader.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blister.

OPA/Al/PVC//Al blister

Tablettburkar av HDPE med lock av polypropylen (PP).

#### *Imatinib ratiopharm 100 mg*

Förpackningsstorlekar på 60 och 120 filmdragerade tabletter i blister.

Förpackningsstorlekar: 10 x 1, 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 och 180 x 1 endosförpackade, filmdragerade tabletter i perforerade blisterskivor.

Förpackningsstorlekar: 100 eller 500 filmdragerade tabletter i burkar.

#### *Imatinib ratiopharm 400 mg*

Förpackningsstorlekar på 30 och 90 filmdragerade tabletter i blister.

Förpackningsstorlekar: 10 x 1, 30 x 1 och 90 x 1 endosförpackade, filmdragerade tabletter i perforerade blisterskivor.

Förpackningsstorlekar: 100 eller 500 filmdragerade tabletter i burkar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 30553  
400 mg: 30554

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.3.2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 15.3.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.4.2022