

Ravimil on müügiluba lõppenud

**ILISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Koanaa 80 mg /ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab imatiniibmesilaati, mis vastab 80 mg imatiniibile.

### Teadaolevat toimet omavad ained

Üks ml lahust sisaldab 0,2 mg naatriumbensoaati (E211) ja 100 mg vedelat maltitooli (E965).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge kollakas kuni pruunikaskollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Imatinib Koanaa on näidustatud

- täiskasvanud ja lapsed patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanud ja lapsed patsientide raviks, kui ravi  $\alpha$ -interferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis.
- koos kemoterapiaga täiskasvanud ja lapsed patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoterapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kaugelarenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFR $\alpha$  ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Imatinib mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatinib Koanaa on näidustatud

- täiskasvanud patsientidel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanud patsientidel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST reseksiooni. Madala või väga madala retsidiivi tekke riskiga patsiendid ei tohi adjuvantravi saada.
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse

dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Täiskasvanud ja lapspatsientidel põhineb imatiniibi efektiivsuse hindamine KML puhul üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel, Ph+ ALL, MDS/MPD puhul hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel, HES/KEL puhul hematoloogilisel ravivastusel ning täiskasvanud patsientidel objektiivse ravivastuse määr mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST ja protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDFS) täiskasvanud patsientidel ning retsidiivivaba elulemus GIST adjuvantravi korral. Imatiniibi kasutamise kogemused PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib määrata ainult arst, kellel on kogemused pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate ja maliigsete sarkoomide ravis.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalse ärrituse nähte. Annused 400 mg ja 600 mg võib manustada üks kord ööpäevas, annus 800 mg tuleb aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul.

### Annustamine täiskasvanutele KML korral

Imatiniibi soovitatav annus kroonilises faasis KML täiskasvanud patsientidel on 400 mg/ööpäevas. KML on kroonilises faasis, kui kõik järgmised kriteeriumid on täidetud: blaste on veres või luuüdis <15%, basofiile on perifeerses veres <20%, trombotsüüte >100x10<sup>9</sup>/l.

Imatiniibi soovitatav annus aktseleratsioonifaasis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Aktseleratsioonifaasi korral peab olema täidetud vähemalt üks järgmistest kriteeriumitest: blaste 15%, kuid veres või luuüdis <30%, blaste koos promüelotsüütidega veres või luuüdis ≥30% (juhul, kui blaste on <30%), basofiile perifeerses veres ≥20%, trombotsüüte <100x10<sup>9</sup>/l hoolimata ravist.

Imatiniibi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriisi diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või luuüdis ≥30% või esineb ekstramedullaarne haiguskolle, välja arvatud hepatosplenomegalia.

Ravi kestus. Kliinilistes uuringutes jätkati ravi imatiniibiga kuni haiguse progresseerumiseni. Ei ole uuritud toimet, mis tekib ravi katkestamisel pärast täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutamist.

Annuse suurendamist 400 mg-lt 600 mg-le või 800 mg-le kroonilises faasis patsientidel või 600 mg-lt maksimaalselt 800 mg-le (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi; varema saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suurenda kõrvaltoimete esinemissagedus.

### Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m<sup>2</sup>). Kroonilises faasis ja kauglearenenud KML korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele

manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul lapspatientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Ööpäevase annuse 340 mg/m<sup>2</sup> suurendamine kuni annuseni 570 mg/m<sup>2</sup> (mitte ületada annust 800 mg) võib kaaluda lastel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suurened kõrvaltoimete esinemissagedus.

#### Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatiniibi soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patientidel on 600 mg/ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitle alal.

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patientidel on monoterapia Imatinib Koanaa'ga annuses 600 mg/ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

#### Annustamine lastele Ph+ ALL korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta kehapindala (mg/m<sup>2</sup>). Ph+ ALL korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

#### Annustamine MDS/MPD korral

Imatiniibi soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patientidel on 400 mg/ööpäevas.

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

#### Annustamine HES/KEL korral

HES/KEL puhul on imatiniibi soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patientidel 100 mg.

Annuse suurendamist 100 mg-st kuni 400 mg-ni võib kaaluda, kui ilmneb ebapiisav ravivastus ja puuduvad ravimi kõrvaltoimed.

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patient saab ravist kasu.

#### Annustamine GIST korral

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise GIST täiskasvanud patientidel on imatiniibi soovitatav annus 400 mg/ööpäevas.

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

Ravi kestus. GIST patientide kliinilistes uuringutes jätkati imatiniibiga ravi kuni haiguse

progresseerumiseni. Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 7 kuud (7 päeva kuni 13 kuud). Ei ole uuritud kuidas mõjub ravi katkestamine pärast positiivse ravitulemuse saavutamist.

GIST resektsiooni järgseks adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel on imatiniibi soovitatav annus 400 mg/ööpäevas. Optimaalne ravi kestvus ei ole teada. Sellel näidustusel läbi viidud kliinilises uuringus oli ravi kestvus 36 kuud (vt lõik 5.1).

#### Annustamine PDFS korral

Imatiniibi soovitatav annus PDFS täiskasvanud patsientidel on 800 mg/ööpäevas.

#### Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

##### *Mittehematoloogilised kõrvaltoimed*

Kui imatiniibi kasutamisel tekib raske mittehmatoloogiline kõrvaltoime, tuleb nähu kadumiseni ravi peatada. Seejärel võib ravi jätkata, võttes arvesse tekkinud kõrvaltoime esialgset raskusastet.

Bilirubiinisalduse suurenemisel >3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal*, IULN) või maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisel >5 korda üle IULNi, tuleb ravi imatiniibiga peatada niikauaks, kuni bilirubiinisaldus on langenud tasemele <1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULNi. Ravi imatiniibiga võib seejärel jätkata madalama ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg-lt annusele 260 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas.

##### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Raske neutropeenia ja trombotsütopeenia korral soovitatakse annuseid vähendada vastavalt alltoodud tabelile.

#### Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 <sup>9</sup> /l ja/või trombotsüüte <50x10 <sup>9</sup> /l	1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 <sup>9</sup> /l ja trombotsüüte ≥75x10 <sup>9</sup> /l. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 <sup>9</sup> /l ja/või trombotsüüte <50x10 <sup>9</sup> /l	1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 <sup>9</sup> /l ja trombotsüüte ≥75x10 <sup>9</sup> /l. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10 <sup>9</sup> /l ja/või trombotsüüte <50x10 <sup>9</sup> /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibiga vähendatud annusega 300 mg.

<p>KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>Neutrofiilide absoluutarv on &lt;1,0x10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüüte &lt;50x10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> ja trombotsüüte <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).</li> <li>3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb &lt;1,0x10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüüte &lt;50x10<sup>9</sup>/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibi vähendatud annusega 260 mg<sup>2</sup>.</li> </ol>
<p>KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)</p>	<p><sup>a</sup>Neutrofiilide absoluutarv on &lt;0,5x10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüüte &lt;10x10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia).</li> <li>2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 400 mg</li> <li>3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg.</li> <li>4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi imatiniibiga, kuni neutrofiilide absoluutarv on <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombotsüüte <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.</li> </ol>
<p>Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p><sup>a</sup>Neutrofiilide absoluutarv on &lt;0,5x10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüüte &lt;10x10<sup>9</sup>/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrollida, kas tsütopeeniat on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia).</li> <li>2. Kui tsütopeeniat ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Kui tsütopeeniat kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada ravi imatiniibiga, kuni neutrofiilide absoluutarv on <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombotsüüte <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>

PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 <sup>9</sup> /l ja/või trombotsüüte <50x10 <sup>9</sup> /l	1. Katkestada imatinib ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Jätkata ravi imatiniibi annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10 <sup>9</sup> /l ja/või trombotsüüte on <50x10 <sup>9</sup> /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata ravi imatiniibi vähendatud annusega 400 mg.
<sup>a</sup> pärast vähemalt ühekuulist ravi		

### Patsientide erirühmad

*Kasutamine lastel:* Kasutamise kogemus alla 2-aastastel lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL korral puudub (vt lõik 5.1). Väga vähene on imatiniibi kasutamise kogemus lastel MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral.

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

*Maksapuudulikkus:* Imatiniib metaboliseerub peamiselt maksas. Maksafunktsiooni kerge, keskmise ja raske häirega patsientidele tuleb anda väiksem soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Talumatuse korral tuleb annust vähendada (vt lõik 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksapuudulikkuse klassifikatsioon:

Maksapuudulikkus	Maksafunktsiooni laboratoorsed näitajad
Kerge	Üldbilirubiin: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (võib olla normaalne või <ULN kui üldbilirubiin on >ULN)
Keskmine	Üldbilirubiin: >1,5...3,0 ULN ASAT: kõik väärtused
Raske	Üldbilirubiin: >3...10 ULN ASAT: kõik väärtused

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

*Neerupuudulikkus:* Neerufunktsiooni häirega või dialüüsi saavatele patsientidele tuleb algannusena manustada minimaalne soovitatav annus 400 mg ööpäevas. Siiski soovitatakse nende patsientide korral olla ettevaatlik. Talumatuse korral võib annust vähendada. Kui patsient talub ravi, võib toime puudumisel annust suurendada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Eakad:* Eakatel ei ole uuringuid imatiniibi farmakokineetika kohta läbi viidud. Täiskasvanud patsientidel ei ole täheldatud farmakokineetikas east sõltuvaid erinevusi kliinilistes uuringutes, milles rohkem kui 20% patsientidest olid 65-aastased ja vanemad. Eakatel ei ole vaja annuseid korrigeerida.

### **Manustamisviis**

Imatinib Koanaa suukaudne lahus on ainult suukaudseks manustamiseks.

Vt alltoodud tabelist, kui palju suukaudset lahust pudelist tõmmata, et manustada imatiniib 80 mg/ml suukaudse lahuse määratud annust:

Annus (mg)	Kogu lahus (ml)	Annus (mg)	Kogu lahus (ml)	Annus (mg)	Kogu lahus (ml)	Annus (mg)	Kogu lahus (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

Lapspatsientide annus peab olema lähima mõõdetud koguse milliliitrites.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalse ärrituse nähte. Annused 400 mg ja 600 mg võib manustada üks kord ööpäevas, annus 800 mg tuleb aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imatiniibi manustamisel koos teiste ravimitega võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik imatiniibi võtmisel koos proteaasi inhibiitorite, seenevastaste asoolide, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariini derivaadid (vt lõik 4.5).

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võib oluliselt vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni, mistõttu on oht ravi ebaõnnestumiseks. Seetõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5).

#### Hüpotüreosis

Kliinilisi hüpotüreosisi juhtusid on kirjeldatud türeoidiektoomia läbinud patsientidel, kes saavad imatinibiga ravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiini) sisaldust.

#### Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksapuudulikkusega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõik 4.2, 4.8 ja 5.2). Tuleb märkida, et GIST patsientidel võivad esineda maksametastaasid, mis võivad põhjustada maksafunktsiooni halvenemist.



Imatiniibi kasutamisel on täheldatud maksakahjustuse, kaasarvatud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi, juhte. Kui imatiniibi kombineeritakse suurte kemoteraapia annustega, on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida tingimustes, kus imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Vedelikupeetus

Umbes 2,5% imatiniibi kasutavast äsja diagnoositud KML patsiendist on täheldatud rasket vedelikupeetust (pleura efusioon, tursed, kopsuturse, astsiit, pindmine turse). Seetõttu soovitatakse tungivalt patsiente korrapäraselt kaaluda. Ootamatut kiiret kaalutõusu tuleb hoolikalt uurida ja vajadusel määrata toetav ravi. Kliinilistes uuringutes täheldati taoliste juhtude suuremat esinemissagedust eakatel ja neil, kellel oli anamneesis varasem südamehaigus. Seetõttu tuleb südamehaigusega patsientidega olla ettevaatlik.

#### Südamehaigusega patsiendid

Südamehaiguse, südamepuudulikkuse riskifaktorite või varasema neerupuudulikkusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning igat patsienti, kellel esinevad südame- või neerupuudulikkuse sümptomid või nähud, tuleb täiendavalt uurida ning ravida.

Hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) patsientidel, kellel on HES rakkude varjatud infiltratsioon müokardis, on imatiniibiga ravi alustamise järel üksikjuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon koos HES rakkude degranulatsiooniga. See seisund oli pöörduv pärast süsteemsete steroidide manustamist, vereringet toetavaid meetmeid ja imatiniibi ajutist ärajätmist. Kuna südamehäireid on imatiniibi kasutamisel esinenud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonil enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda imatiniibiga ravi riski/kasu suhet.

PDGFR geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused võivad olla seotud kõrge eosinofiilide tasemega. Seetõttu tuleb enne imatiniibi määramist HES/KEL patsientidel ning neil, kellel MDS/MPD kaasneb kõrge eosinofiilide tase, kaaluda elektrokardiogrammi registreerimist ja seerumi troponiini taseme määramist ning kardioloogi konsultatsiooni. Kui esineb kõrvalekaldeid, tuleb kaaluda täiendavat kardioloogi konsultatsiooni ning süsteemsete steroidide (1...2 mg/kg) profülaktilist kasutamist ravi alguses ühe kuni kahe nädala jooksul koos imatiniibiga.

#### Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati nii seedetrakti verejookse kui kasvajasisesid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (näiteks kasvaja suurus, kasvaja paiknemine, koagulatsioonihäired), mille järgi saaks eristada GIST patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Et suurenenud vaskulariseerumine ja kalduvus veritsusele on osa GIST olemusest ja kliinilisest kulust, tuleb kõigil patsientidel verejooksude jälgimises ja ravis rakendada standardseid meetmeid ja protseduure.

Lisaks on KML, ALL ja teiste haigustega patsientidel turuletulekujärgselt teatatud mao *antrumi* piirkonna vaskulaarsest ektaasiast (*gastric antral vascular ectasia*, GAVE) (vt lõik 4.8). Vajadusel tuleb kaaluda imatiniibiga ravi katkestamist.

#### Tuumorilahustussündroom

Võimaliku tuumorilahustussündroomi tõttu on enne imatiniibiga ravi soovitatav kliiniliselt olulise dehüdratsiooni korrigeerimine ja kõrge kusihappesisalduse ravi (vt lõik 4.8).

#### B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri.

Enne imatiniibiga ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-

infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Imatiniibiga ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

#### Fototoksilisus

Imatiniibi raviga seotud fototoksilisuse riski tõttu tuleb otseses päikesekiirguses viibimist vältida või minimeerida. Patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid keha katvat riietust ja nahakaitsekreeme, millel on kõrge päikesekaitsefaktori sisaldus (SPF).

#### Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKId) on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi imatiniibi kasutajatelt (vt lõik 4.8). Kui imatiniibi võtval patsiendil ilmnevad TMAga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrgeenenud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos madala ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi imatiniibiga jätkata.

#### Laboratoorsed analüüsid

Imatiniibiga ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeenia ja trombotsütopeeniaga. Siiski on taoliste tsütopeeniate esinemine tõenäoliselt seotud ravitava haigusega ja nad esinesid sagedamini aktseleeratsioonifaasis või blastses kriisis KML patsientidel võrreldes kroonilises faasis KML patsientidega. Ravi imatiniibiga võib katkestada või annust vähendada, nagu soovitatud lõigus 4.2.

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

Neerufunktsiooni häirega patsientidel on täheldatud imatiniibi kõrgemat plasmakontsentratsiooni kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, mis on arvatavasti tingitud alfa-happelise glükoproteiini, imatiniibi siduva valgu, plasmakontsentratsiooni suurenemisest neil patsientidel. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kasutada minimaalset algannust. Ettevaatus on vajalik neerufunktsiooni raske häirega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Pikaajalisel ravil imatiniibiga võib olla seos neerufunktsiooni kliiniliselt olulise langusega. Seetõttu tuleb enne imatiniibiga ravi alustamist hinnata neerufunktsiooni ning seejärel ravi ajal hoolikalt jälgida, pöörates erilist tähelepanu patsientidele, kellel esinevad neerufunktsiooni häire riskifaktorid. Kui täheldatakse neerufunktsiooni häiret, tuleb seisundit käsitleda ja ravi määrata vastavalt standardsetele ravijuhistele.

#### Lapsed

Lastel ja puberteedieelsetel noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. Kroonilise müeloidse leukeemiaga laste vaatlusuuringu käigus teatati pärast 12 ja 24 ravikuud kasvu mediaani standardhälbe statistiliselt olulisest vähenemisest (selle kliiniline tähtsus on teadmata) kahes väiksemas alarühmas sõltumata puberteedist või soost. Imatiniibiga ravi saavate laste kasvu soovitatakse tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

#### Abiained

- Ravimpreparaat sisaldab maltitooli. Harva esineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
- Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi suukaudse lahuse ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- See ravimpreparaat sisaldab 0,2 mg naatriumbensoaati (E211) milliliitris.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärsvivad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvინaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; seenevastased asoolid, sealhulgas ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid, näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada metabolismi ja suurendada imatiniibi kontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel suurenes imatiniibi plasmakontsentratsioon oluliselt (imatiniibi keskmine  $C_{max}$  ja AUC suurenesid vastavalt 26% ja 40%), kui seda manustati samaaegselt ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) ühekordse annusega. Imatiniibi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või fosfenütoiin, primidoon, *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui naistepuna), võivad oluliselt vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi rifampitsiini korduvate annustega 600 mg, millele järgnes ühekordne imatiniibi annus 400 mg, andis tulemuseks  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-\infty)}$  vähenemise vähemalt 54% ja 74% võrreldes vastavate väärtustega, kui rifampitsiini ei kasutatud. Sarnaseid tulemusi täheldati ka maliigse glioomiga patsientidel, keda raviti Imatinib ning kes samaaegselt kasutasid ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vähenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER'd. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

**Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada Imatinib**

Imatinib suurendab simvastatiini (CYP3A4 substraat) keskmist  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 2 ja 3,5 korda, mis annab tunnistust CYP3A4 pärssimisest imatiniibi poolt. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik imatiniibi kasutamisel koos kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel ja kinidiin). Imatinib võib suurendada teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate toimeainete plasmakontsentratsiooni (näiteks triasolobensodiasepiinid, dihidropüridiinsed kaltsiumikanalite blokaatorid, teatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid nagu statiinid jne).

Kuna imatiniibi samaaegsel kasutamisel on teada suurenenud verejooksu risk (nt hemorraagia), tuleb antikoagulantravi vajadusel patsientidele manustada kumariini derivaatide, näiteks varfariini asemel madalmolekulaarset või tavalist hepariini.

*In vitro* pärsvib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda ööpäevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli  $C_{max}$  ja AUC suurenesid ligikaudu 25% (90% CI [1.16...1.30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohandamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolooliga ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatinib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni  $K_i$  väärtusega 58,5 mikromooli/l. Imatiniib 400 mg ja paratsetamool 1000 mg manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Imatiniibi ja paratsetamooli kõrgemaid annuseid ei ole uuritud.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik suurte annustega paratsetamooli ja imatiniibi koos kasutamisel.

Türeoidektoomia läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini plasmakontsentratsioon väheneda (vt lõik 4.4). Seetõttu on ettevaatus vajalik. Selle täheldatud koostoime mehhanism ei ole praeguseks selge.

Imatiniibi ja kemoteraapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus Ph+ ALL patsientidel on olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoteraapia võimalikud koostoimed ei ole täpselt määratletud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nagu hepatotoksilisus, müelosupressioon või teised, võivad suurenedada ning on teateid, et imatiniibi samaaegsel kasutamisel koos L-asparaginaasiga võib olla seos hepatotoksilisuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu nõuab imatiniibi kasutamine kombinatsioonravis erilist ettevaatust.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist imatiniibiga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

### Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk lootele ei ole teada. Imatiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul kui see on hädavajalik. Kui ravimit kasutatakse raseduse ajal, tuleb patsienti informeerida võimalikust ohust lootele.

### Imetamine

Ei ole piisavalt andmeid imatiniibi jaotumise kohta inimese rinnapiima. Kahel imetaval naisel läbi viidud uuringu tulemusena selgus, et nii imatiniib kui ka selle aktiivne metaboliit võivad jaotuda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil läbi viidud uuring näitas, et ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat jaotumist piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust ööpäevas, on kogu plasmakontsentratsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Ent kuna imatiniibi väikese annusega kokkupuute mõju lapsele on teadmata, ei tohi naised ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist imatiniibiga last rinnaga toita.

### Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei esinenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele, kuigi täheldati mõju reproduktiivsuse näitajatele (vt lõik 5.3). Uuringuid patsientidel, kes on saanud imatiniibi ja selle mõju kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole läbi viidud. Patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast imatiniibiga ravi ajal, peavad konsulteerima oma arstiga (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida, et neil võib imatiniibiga ravi ajal esineda kõrvaltoimeid nagu uimasus, hägune nägemine või unisus. Seetõttu soovitatakse autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaugelearenenud faasis, pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võivad esineda mitmed kaasuvad haigusseisundid. Kõrvaltoimete põhjuslikkust on raske hinnata erinevate sümptomite tõttu, mis on seotud haiguse, selle progresseerumise ja paljude ravimite samaaegse manustamisega.

CML kliinilistes uuringutes lõpetati ravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 2,4% värskest diagnoositud patsientidel, 4% hilises kroonilises staadiumis patsientidel kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4% aktseleratsioonifaasis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist ja 5% blastses kriisis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist. GIST puhul lõpetati uuringuravimi manustamine ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu 4% patsientidest.

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul patsientidel sarnased kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud haiguse eripärasest. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesed verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksud võisid pärineda seedetraktis paiknevatest kasvajatest (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla rasked ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud ( $\geq 10\%$ ) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid

sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoterapia annustega, täheldati mööduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutusalaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral. Kuigi ohutusalased andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, ei ole uusi ohtusid lastel identifitseeritud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid nagu pleura efusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kaalutõus koos või ilma pindmiste turseteta, võib üheskoos kirjeldada kui “vedelikupeetust”. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida imatiniibi ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud juhtudest olla rasked või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patstendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalaseid leide.

### Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksikjuht, on toodud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, sagedamad eespool.

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

**Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina.**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüngiit, kopsupõletik <sup>1</sup> , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidid reaktiivsioon*
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febriline neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv:</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
<i>Sage:</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv:</i>	Segasus

<b>Närvisüsteemi häired</b>	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu <sup>2</sup>
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärv neuriiit
<i>Teadmata:</i>	Ajuturse*
<b>Silma kahjustused</b>	
<i>Sage:</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakoopta turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
<i>Harv:</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata:</i>	Klaaskeha verejooks*
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
<b>Südame häired</b>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus <sup>3</sup> , kopsuturse
<i>Harv:</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata:</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*
<b>Vaskulaarsed häired<sup>4</sup></b>	
<i>Sage:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleura efusioon <sup>5</sup> , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüingiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispuudulikkus <sup>11*</sup> , interstitsiaalne kopsuhaigus*
<b>Seedetrakti häired</b>	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamise, düspepsia, kõhuvalu <sup>6</sup>
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks <sup>7</sup> , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
<i>Sage:</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv:</i>	Maksapuudulikkus <sup>8</sup> , maksanekroos

<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
<i>Väga sage:</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage:</i>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge febrilne neutrofiilne dermatoos (Sweet'i sündroom), küünte värvuse muutus, angioödem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevens-Johnson'i sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihhen*, toksiline epidermaalne nekroolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihaste ja luustiku valu, sh lihasvalu <sup>9</sup> , liigesvalu, luuvalu <sup>10</sup>
<i>Sage:</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigeste ja lihaste jäikus
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomyolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne luunekroos/puusaluu nekroos*, kasvupeetus lastel*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse süurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, pürektsia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

\* Nendest kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad spontaansed kõrvaltoime teatised ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

- 1 Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
- 2 Peavalu oli kõige sagedam GIST patsientidel.
- 3 Patsiendiaasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.
- 4 Nahaõhetus oli kõige sagedam GIST patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST

- ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5 Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.
  - 6+7 Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.
  - 8 Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.
  - 9 Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibiga ravi ajal või pärast ravi lõppu lihaste ja luustiku valu.
  - 10 Lihaste ja luustiku valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
  - 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kauglearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

### Kõrvalekalded laboratoorses analüüsis

#### *Hematoloogia*

Kõigis KML uuringutes on täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat, kusjuures esinemissagedus näib olevat suurem suuremate annuste,  $\geq 750$  mg kasutamisel (I faasi uuring). Samas oli tsütopeeniade esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv  $< 50 \times 10^9/l$ ) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi korral (neutropeenia esines vastavalt 59...64% patsientidel ja trombotsütopeenia 44...63% patsientidel) võrreldes kroonilises faasis äsja diagnoositud KML patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Äsja diagnoositud kroonilises faasis KML korral täheldati IV astme neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) ja trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv  $< 10 \times 10^9/l$ ) vastavalt 3,6% ja vähem kui 1% patsientidest. Neutropeenia ja trombotsütopeenia episoodide keskmine kestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või Imatinib Koanaa ravi ajutise katkestamisega, harva võib olla vajalik ravi lõplik lõpetamine. KML korral täheldati lastel kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt esinesid need esimeste ravikuude jooksul.

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

#### *Biokeemia*

Transaminaaside aktiivsuse ( $< 5\%$ ) või bilirubiinisalduse ( $< 1\%$ ) rasket tõusu täheldati CML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% CML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniini aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaadi aminotransferaasi) aktiivsuse suurenemist. Bilirubiinisalduse suurenemist esines alla 3%.

Täheldati ka tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul oli letaalse lõppega, sealhulgas ühel patsiendil, kes sai paratsetamooli suures annuses.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *B-hepatiidi reaktivatsioon*

B-hepatiidi reaktivatsioonist on teatatud seoses BCR-ABL-i TKI-dega. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See



võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on teatatud üksikutest imatiniibi üleannustamise juhtudest. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul kirjeldatud lõpptulemus “paranenud” või “tervenenud”. Erinevate annusevahemike puhul kirjeldatud nähud on järgmised:

### *Täiskasvanud*

1200...1600 mg (kestus vahemikus 1...10 päeva): iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lööve, erüteem, ödem, tursed, väsimus, lihasspasmid, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, kõhuvalu, peavalu, söögiisu vähenemine.

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

6400 mg (ühekordne annus): kirjanduses on teatatud ühest juhust ühel patsiendil, kellel tekkisid iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

8...10 g (ühekordne annus): kirjeldatud on oksendamist ja seedetrakti valu.

### *Lapsed*

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, proteiini kinaasi inhibiitorid, BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA01

### Toimemehhanism

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

### Farmakodünaamilised toimed

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

BCR-ABL-positiivseid kasvajakasvatajate kasutamisel *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvajakasvatajate toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidelt pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri, tüviraku faktori (SCF) ja c-Kit retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGF-i ja SCF-i vahendusel toimuvaid rakulisi protsesse. *In vitro* pärsib imatiniib proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) rakkudes, millel esineb aktiveeriv *kit* mutatsioon. Erinevate partnerproteiinide liitumise tagajärjel toimuv PDGF retseptori või Abl proteiini türosiinkinaasi konstitutiivne aktivatsioon

või PDGF konstitutiivne produktsioon on seotud MDS/MPD, HES/KEL ja PDFS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

#### Kliinilised KML uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Välja arvatud äsja diagnoositud kroonilises faasis KML puhul, ei ole tehtud kontrollrühmaga uuringuid, mis näitaksid kliinilist kasu nagu haigusega seotud sümptomite või elulemuse paranemine.

Läbi on viidud kolm suurt rahvusvahelist avatud kontrollrühmata II faasi uuringut Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) kaugelearenenud, blastses kriisis või aktseleratsioonifaasis KML patsientidel, teiste Ph+ leukeemiatega patsientidel või kroonilises staadiumis, kuid eelnevalt ebaõnnestunud  $\alpha$ -interferoonraviga KML patsientidel. Üks suur avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud III faasi uuring on tehtud äsja diagnoositud Ph+ KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

Kõigis kliinilistes uuringutes olid 38...40% patsientidest üle 60-aastased ja 10...12% patsientidest olid 70-aastased või vanemad.

*Krooniline staadium, äsja diagnoositud.* Selles III faasi uuringus täiskasvanud patsientidel võrreldi imatiniibi monoterapiat  $\alpha$ -interferooni (IFN) ja tsütarabiini (Ara-C) kombinatsiooniga.

Patsiendid, kellel puudus ravivastus (täieliku hematoloogilise vastuse puudumine kuue kuu möödudes, leukotsüütide arvu suurenemine, olulise tsütogeneetilise vastuse puudumine 24 kuu möödudes), kellel ravivastus kadus (täieliku hematoloogilise ravivastuse või olulise tsütogeneetilise ravivastuse kadu) või kellel arenes raske ravi talumatus, võidi üle viia alternatiivsesse ravirühma.

Imatiniibi rühmas raviti patsiente annusega 400 mg ööpäevas. IFNi rühmas raviti patsiente IFNi sihtannusega 5 MRÜ/m<sup>2</sup>/ööpäevas subkutaanselt kombinatsioonis subkutaanse Ara-C annusega 20 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas 10 päeva/kuus.

Kokku randomiseeriti 1106 patsienti, 553 kumbagi rühma. Rühmad olid esialgsete näitajate põhjal hästi tasakaalus. Mediaanne vanus oli 51 aastat (vahemik 18...70 aastat), kusjuures 21,9% patsientidest olid 60-aastased ja vanemad.

Mehi oli 59% ja naisi 41%; valgeid oli 89,9% ja mustanahalisi 4,7%. Seitse aastat pärast viimase patsiendi uuringusse värbamist oli esmavaliku ravi mediaanne kestus 82 ja 8 kuud vastavalt imatiniibi ja IFNi rühmas. Teisese valiku imatiniibi ravi mediaanne kestus oli 64 kuud. Esmavaliku imatiniibi ravi saavatel patsientidel oli keskmine ööpäevane annus üldjuhul 406±76 mg.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus.

Progressseerumine defineeriti kui ükskõik milline järgmistest sündmustest: progressseerumine aktseleratsioonifaasi või blastsesse kriisi, surm, täieliku hematoloogilise ravivastuse või olulise tsütogeneetilise ravivastuse kadu või suurenenud leukotsüütide arv patsientidel, kellel ei saavutatud täielikku hematoloogilist ravivastust asjakohasest ravist hoolimata.

Oluline tsütogeneetiline ravivastus, hematoloogiline ravivastus, molekulaarne ravivastus (minimaalse residuaalhaiguse hindamine), ajavahemik aktseleratsioonifaasi või blastse kriisini ja elulemus olid peamised teisese tulemusnäitajad. Tulemused on toodud tabelis 2.

**Tabel 2 Ravivastus äsja diagnoositud KML uuringus (84 kuu andmed)**

<b>(Parim reaktsioon)</b>	<b>Imatinib</b> n=553	<b>IFN+Ara-C</b> N=553
<b>Hematoloogiline vastus</b>		
Täielik hematoloogiline ravivastus n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%; 97,9%]	[52,4%; 60,8%]
<b>Tsütogeneetiline vastus</b>		
Oluline ravivastus n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%; 91,1%]	[19,9%; 27,1%]
Täielik tsütogeneetiline ravivastus CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Osaline tsütogeneetiline ravivastus n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Molekulaarne ravivastus**</b>		
Oluline ravivastus 12. kuuks (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Oluline ravivastus 24. kuuks (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Oluline ravivastus 84. kuuks (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

\* p<0,001, Fischeri täpne test

\*\* Molekulaarse ravivastuse protsendiline osakaal baseerub kättesaadavatel näidetest

**Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):**

Leukotsüütide arv <10x10<sup>9</sup>/l, trombotsüüte <450x10<sup>9</sup>/l, müelotsüüte+metamüelotsüüte veres <5%, veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile <20%, puudub ekstramedullaarne haigus

**Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid:** täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%), vähene (36...65%) või minimaalne (66...95%). Oluline ravivastus (0...35%) hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse.

**Olulise molekulaarse ravivastuse kriteeriumid:** Bcr-Ab1 transkriptide arvu ≥3 logaritmiline

vähenedamine perifeerses veres pärast 12-kuulist ravi võrrelduna algväärtusega (möödetud realajas kvantitatiivse pöördtranskriptaasi PCR meetodil).

Täieliku hematoloogilise ravivastuse, olulise tsütogeneetilise ravivastuse ja täieliku tsütogeneetilise ravivastuse sagedused esmavaliku ravi puhul leiti Kaplan-Meieri hinnangfunktsiooni kasutades, mille puhul ravivastuse puudumised tsenseeriti viimase läbivaatuse kuupäeval. Seda hinnangfunktsiooni kasutades saadud kumulatiivsed ravivastuse sagedused esmavaliku imatiniibi ravi puhul vahemikus 12 kuni 84 kuud paranesid järgmiselt: täielik hematoloogiline ravivastus vastavalt 96,4% ning 98,4% ja täielik tsütoloogiline ravivastus vastavalt 69,5% ning 87,2%.

7-aastase järelkontrolli jooksul täheldati Imatiniibi rühmas 93 (16,8%) progresseerumise juhtu: 37 (6,7%) juhul oli tegemist progresseerumisega aktseleeratsioonifaasi/blastsesse kriisi, 31 (5,6%) juhul olulise tsütogeneetilise ravivastuse kaoga, 15 (2,7%) juhul täieliku hematoloogilise ravivastuse kaoga või leukotsüütide arvu suurenemisega ning 10 (1,8%) juhul KML'ga mitteseotud surmadega. IFN+Ara-C rühmas täheldati aga 165 (29,8%) progresseerumise juhtu, millest 130 ilmsesid esmavaliku IFN+Ara-C ravi ajal.

Patsientide osa, kelle haigus ei progresseerunud 84 kuu möödudes aktseleeratsioonifaasi või blastsesse kriisi, oli imatiniibi rühmas oluliselt kõrgem kui IFNi rühmas (92,5% versus 85,1%, p<0,001).

Akseleeratsioonifaasi või blastsesse kriisi progresseerumise aastane määr vähenes ajas ning oli neljandal ja viiendal aastal vähem kui 1%. Progressioonivaba elulemus 84 kuu möödudes oli 81,2% Imatiniibi rühmas ja 60,6% kontrollrühmas (p<0,001). Imatiniibi kasutamisel vähenes progresseerumise aastane määr ajas ka kõigil teistel juhtudel.

Imatiniibi ja IFN+Ara-C rühmas suri kokku vastavalt 71 (12,8%) ja 85 (15,4%) patsienti. 84 kuu möödudes oli hinnatud üldine elulemus vastavalt 86,4% (83, 90) vs. 83,3% (80, 87) randomiseeritud

Imatinib ja IFN+Ara-C rühmas ( $p=0,073$ , logaritmiline astaktest). Tulemusnäitajat – haiguse progresseerumiseni kuluvat aega – mõjutab oluliselt suur IFN+Ara-C ravilt imatiniibiga ravile üleviimise sagedus. Imatiniibi ravi toimet elulemusele kroonilises faasis, äsja diagnoositud KML puhul on täiendavalt uuritud ülaltoodud imatiniibi andmete retrospektiivses analüüsis koos esmaste andmetega ühest teisest III faasi uuringust, kus IFN+Ara-C ( $n=325$ ) kasutati samasuguse skeemi alusel. Selles retrospektiivses analüüsis demonstreeriti imatiniibi paremust IFN+Ara-C ees üldise elulemuse suhtes ( $p<0,001$ ); 42 kuu jooksul suri 47 (8,5%) imatiniibi patsienti ja 63 (19,4%) IFN+Ara-C patsienti.

Tsütogeneetilise ravivastuse ja molekulaarse ravivastuse määral oli ilmne toime pikaajalistele ravitulemustele imatiniibiga ravi saanud patsientidel. 84. kuuks ei olnud aktseleeratsioonifaasi/blastse kriisi progresseerunud 96% (93%) patsientidest, kes olid 12. kuuks saavutanud täieliku (osalise) tsütogeneetilise ravivastuse, ning ainult 81% patsientidest, kellel puudus 84. kuul oluline tsütogeneetiline ravivastus ( $p<0,001$  üldiselt,  $p=0,25$  võrreldes täielikku ja osalist tsütogeneetilist ravivastust). Patsientidel, kellel esines täielik Bcr-Abl transkriptide arvu vähemalt 3-logaritmiline vähenemine pärast 12-kuulist ravi, oli 99% tõenäosus jääda 84 kuuks aktseleeratsioonifaasi/blastse kriisi progressioonivabaks. Samasugused tulemused saadi ka 18 kuu andmete analüüsil.

Annuse suurendamine oli selles uuringus lubatud annuselt 400 mg ööpäevas kuni 600 mg ööpäevas, seejärel 600 mg ööpäevas kuni 800 mg ööpäevas. Pärast 42-kuulist jälgimist leidis 11 patsiendil kinnitust tsütogeneetilise ravivastuse kadumine (nelja nädala jooksul). Nendest 11-st patsiendist neljal suurendati annust 800 mg-ni ööpäevas, nendest kaks saavutasid uuesti tsütogeneetilise ravivastuse (üks osalise ja teine täieliku, hiljem ka molekulaarse ravivastuse). Annust ei suurendatud 7 patsiendil ning neist ainult ühel taastus tsütogeneetiline ravivastus. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem nendel 40 patsiendil, kellel annust suurendati 800 mg-ni ööpäevas võrrelduna patsientide populatsiooniga enne annuse suurendamist ( $n=551$ ). Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid gastrointestinaalsed hemorraagiad, konjunktiviit ja transaminaaside aktiivsuse või bilirubiinisalduse suurendamine. Teised kõrvaltoimed esinesid kas sama või väiksema sagedusega.

*Krooniline staadium, interferoonravi ebaõnnestumine.* 532 täiskasvanud patsiendil alustati ravi annusega 400 mg. Patsiendid jaotusid kolme peamisse rühma: hematoloogiline ebaõnnestumine (29%), tsütogeneetiline ebaõnnestumine (35%) või interferooni talumatuse (36%). Patsiendid olid eelnevalt saanud mediaanselt 14 kuud IFNi ravi annustega  $\geq 25 \times 10^6$  RÜ/nädalas ja olid kõik hilises kroonilises staadiumis; diagnoosist oli möödunud keskmiselt 32 kuud. Uuringu esmane tulemusväljund oli oluline tsütogeneetiline vastus (täielik pluss osaline ravivastus, 0 kuni 35% Ph+ metafaase luuüdis).

Selles uuringus saavutas 65% patsientidest olulise tsütogeneetilise vastuse, mis 53%-l patsientidest oli täielik (kinnitunud 43%) (tabel 3). Täielik hematoloogiline vastus saavutati 95%-l patsientidest.

*Aktseleeratsioonifaas.* Osales 235 täiskasvanud patsienti KML aktseleeratsioonifaasis. Esimesed 77 patsienti alustasid ravi annusega 400 mg, kuid seejärel muudeti protokoll, et saaks kasutada suuremaid annuseid ning ülejäänud 158 patsienti alustasid annusega 600 mg.

Esmane tulemushäitaja oli hematoloogiline ravivastus, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena (st blastid kadunud luuüdist ja verest, kuid ilma täieliku perifeerse vere normaliseerumiseta nagu täieliku reaktsiooni puhul) või KML kroonilise faasi taastumisena. Kinnitunud hematoloogiline vastus saavutati 71,5% patsientidel (tabel 3). Oluline oli, et 27,7% patsientidest saavutasid ka olulise tsütogeneetilise vastuse, mis oli täielik 20,4% patsientidel (kinnitus 16% patsientidest). Annusega 600 mg ravitud patsientide progressioonivaba elulemus ja üleüldine elulemus olid hinnanguliselt mediaanselt vastavalt 22,9 ja 42,5 kuud.

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

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogilise vastuse saavutamine, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena või KML kroonilise faasi taastumisena (kasutati samu kriteeriume nagu aktseleeratsioonifaasi uuringus). Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise vastuse (36% eelnevalt ravitud patsientidest ja 22% ravimata patsientidest). Ravivastus esines sagedamini patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Mediaanseks elulemuseks hinnati 7,7 ja 4,7 kuud vastavalt eelnevalt ravitud patsientidel ja ravimata patsientidel.

*Lümfoidne blastne kriis.* I faasi uuringutes osales piiratud arv patsiente ( $n=10$ ). Hematoloogiline vastus esines 70% patsientidel kestusega 2...3 kuud.

**Tabel 3 Reaktsioon KML uuringutes täiskasvanutel**

	Uuring 0110 37 kuu andmed Krooniline staadium, IFN ebaõnnestumine ( $n=532$ )	Uuring 0109 40,5 kuu andmed Aktseleeratsioonifaas ( $n=235$ )	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis ( $n=260$ )
	Patsientide % (CI <sub>95%</sub> )		
Hematoloogiline ravivastus <sup>1</sup>	95% (92,3...96,3)	71% (65,3...77,2)	31% (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	95%	42%	8%
Leukeemia tunnuste puudumine	Ei kohaldata	12%	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	Ei kohaldata	17%	18%
Oluline tsütogeneetiline raviastus <sup>2</sup>	65% (61,2...69,5)	28% (22,0...33,9)	15% (11,2...20,4)
Täielik (Kinnitunud <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6...47,2]	20% (16%) [11,3...21,0]	7% (2%) [0,6...4,4]
Osaline	12%	7%	8%

<sup>1</sup> **Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast  $\geq 4$  nädalat):**

Täielik hematoloogiline vastus: Uuring 0110 [leukotsüütide arv  $<10 \times 10^9/l$ , trombotsüüte  $<450 \times 10^9/l$ , müelotsüüte+metamüelotsüüte veres  $<5\%$ , veres puuduvad blastid ja promüelotsüüdid, basofiile  $<20\%$ , puudub ekstramedullaarne haaratus] ja uuringutes 0102 ja 0109 [absoluutne neutrofiilide arv  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombotsüüte  $\geq 100 \times 10^9/l$ , veres puuduvad blastid, luuüdis blaste  $<5\%$  ja puudub ekstramedullaarne haaratus]

Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1 \times 10^9/l$  ja trombotsüüte  $\geq 20 \times 10^9/l$  (ainult 0102 ja 0109)

Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste  $<15\%$ , blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres  $<30\%$ , perifeerses veres basofiile  $<20\%$ , puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas (ainult 0102 ja 0109).

<sup>2</sup> **Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid:**

Oluline vastus hõlmab nii täieliku kui osalise vastuse: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%)

<sup>3</sup> Täielik tsütogeneetiline vastus kinnitunud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut.

*Lapspatsiendid.* Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 laps patsienti vanuses alla 18 aasta, kellel esines kas kroonilises staadiumis KML ( $n=11$ ) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia ( $n=15$ ). Kõiki patsiente oli varem olulisel määral ravitud – 46% patsientidest oli tehtud eelnev luuüdi siirdamine ja 73% olid saanud eelnevat kemoteraapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti imatiniibi annustega 260 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ( $n=5$ ), 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ( $n=9$ ), 440 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ( $n=7$ ) ja 570 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ( $n=5$ ). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase KML diagnoosiga last, kes varem ei olnud saanud ravi. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ilma katkestuseta, kui ei olnud vajalik annuse vähendamine toksilisuse tõttu. Imatiniibiga ravi tulemusel tekkis äsjase KML diagnoosiga patsientidel kiire ravivastus, pärast 8 nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78% patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65% juhtudest ka täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on võrreldav täiskasvanutel saadud tulemusega. Lisaks sellele täheldati olulist tsütogeneetilist ravivastust 81% patsientidest, kellest 16% saavutasid osalise tsütogeneetilise ravivastuse. Enamusel täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientidest tekkis see vahemikus 3 kuni 10 ravikuud, keskmised medianne oli Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama imatiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Philadelphia kromosoomi (bcr-abl-translokatsiooni) suhtes positiivse kroonilise müeloidleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

#### Kliinilised Ph+ ALL uuringud

*Äsja diagnoositud Ph+ ALL.* Kontrolliga uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioonkemoterapiaga 55 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapiaga korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapiaga puhul (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Kui ravi imatiniibiga kasutati patsientidel, kes ei reageerinud üldse või reageerisid kemoterapiale vähesel määral, saavutasid 9 patsienti (81,8%) 1-st täieliku hematoloogilise ravivastuse. See kliinilise efektiivsuse näitaja oli seotud BCR-ABL transkriptide ulatuslikuma vähenemisega imatiniibiga ravitud patsientidel kui kemoterapiaga ravis pärast 2 nädalat kestnud ravi (p=0,02). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoterapiat (tabel 4) ning 8. nädalal oli BCR-ABL transkriptide tase mõlemas grupis ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusvaba elulemuse või üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse (p=0,01) kui haigusvaba elulemuse osas (p=0,02).

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

**Tabel 4 Kemoterapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga**

<b>Uuring ADE10</b>	
Eelfaas	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalselt, päev 1
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 6...7, 13...16; VCR 1 mg i.v., päevadel 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), päevadel 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), päevadel 1...5

## Uuring AAU02

Induktsioonravi ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguannus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 1, 8; Prednisoon 60 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...7, 15...21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioon ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), päevadel 1...4; Mitoksantroon 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1

## Uuring ADE04

Eelfaas	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...5; VCR 2 mg i.v., päevadel 6, 13, 20; Daunorubitsiin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 6...7, 13...14
Induktsioonravi II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), päevadel 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), päevadel 28...31, 35...38, 42...45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 26...46
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...5; Vindesiin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., päev 1; MTX 1.5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), päev 1; Etoposiid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) päevadel 4...5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), päev 5

## Uuring AJP01

Induktsioonravi	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), päev 1; Daunorubitsiin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., päevadel 1, 8, 15, 21; Prednisoloon 60 mg/m <sup>2</sup> /päevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoterapia: kemoterapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), päev 1, ja Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., päev 1; Prednisoloon 60 mg/m <sup>2</sup> suukaudselt, päevadel 1...5

## Uuring AUS01

Induktsioon-konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD skeem: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), päevadel 1...3; Vinkristiin 2 mg i.v., päevadel 4, 11; Doksorubitsiin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), päev 4; DEX 40 mg/päevas päevadel 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; Prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul
---------------------------------	--

Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.

Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfamiid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin; VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne

*Lapspsüüendid:* Uuringus I2301 (avatud mitmekeskuseline järjestikuste kohortidega mitterandomiseeritud III faasi uuring) osales kokku 93 Ph+ ALL-iga last, noorukit ja noort täiskasvanut (vanuses 1 kuni 22 aastat), kes said imatiniibi (340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniibi ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega ravi imatiniibiga ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniibiga ravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoterapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5 patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

**Tabel 5 Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301**

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



Reinduktsioonirühm 2 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /anus q12h x 4 annust, iv): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m <sup>2</sup> , IM): 4. päev G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m <sup>2</sup> 36. tunnil, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv >1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m <sup>2</sup> , IM): 44. päeval
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 1...4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> 24 tunni jooksul, IV): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m <sup>2</sup> 36. tunnil, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 8...28 Metotreksaat (20 mg/m <sup>2</sup> /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): päevadel 29...33 MESNA IV päevadel 29...33 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsükkel 5	Kraniaalkiiritus (ainult rühm 5) 12 Gy 8 fraktsioonina kõigil patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m <sup>2</sup> /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 6...12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ööpäev, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m <sup>2</sup> /nädal, PO): päevadel 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, IV = intravenoosne, SC = subkutaanne, IT = intratekaalne, PO = suukaudne, IM = intramuskulaarne, ARA-C = tsütaraabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubitsiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG

asparaginaas, MESNA= 2-merkaptotaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grei

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

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

#### Kliinilised MDS/MPD uuringud

Imatiniibi kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollrühmaga uuringuid ei ole. Avatud, mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi kasutamist erinevatel patsientidel, kellel esinesid ABL, Kit või PDGFR valgu türosiinkinaasiga seotud eluohtlikud haigused. Selles uuringus osales 7 MDS/MPD patsienti, keda raviti imatiniibi annusega 400 mg ööpäevas. Kolm patsienti saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse ning üks patsient osalise hematoloogilise ravivastuse. Neljast PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsiendist kolm saavutasid andmete analüüsi ajaks hematoloogilise ravivastuse (2 täieliku ja 1 osalise). Patsientide vanus oli 20...72 aastat.

Pikaajaliste ohutuse ja efektiivsuse andmete kogumiseks Imatinib patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvaja PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registreisse võetud 23 imatiniibi kasutanud patsiendi ööpäevane annuse mediaan oli 264 mg (vahemik: 100 kuni 400 mg) ning kestuse mediaan 7,2 aastat (vahemik 0,1 kuni 12,7 aastat). Vaatlusandmetel põhineva registri omaduste tõttu saadi hematoloogilise, tsütogeneetilise ja molekulaarse hindamise andmed vastavalt 22-lt, 9-lt ja 17-lt patsiendilt 23-st. Andmete konservatiivsel käsitlemisel, mille korral loeti andmete puudumist ravivastuse puudumiseks, täheldati 20/23 (87%) patsientidest täielikku hematoloogilist ravivastust, 9/23 (39,1%) täielikku tsütogeneetilist ravivastust ning 11/23 (47,8%) molekulaarset ravivastust. Kui ravivastuse määra arvutamisel võeti arvesse patsiente, kellel oli vähemalt üks valideeritud hindamine, olid täieliku hematoloogilise, täieliku tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse määrad vastavalt 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) ja 11/17 (64,7%).

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg imatiniibi ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümmel patsiendil tuvastati PDGFR geneetiline rekombinatsioon, neist 9 saavutasid täieliku ja 1 osalise hematoloogilise ravivastuse. Nende patsientide vanus oli vahemikus 2...79 aastat. Hilisemates publikatsioonides on täiendavaid teateid, et üheteistkümmest patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest jälgimisest. Need patsiendid said imatiniibi keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 60 kuud). Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku

hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liittranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

MDS/MPD lapspatsientidel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 4-s publikatsioonis kirjeldati 5 MDS/MPD PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 3 kuud kuni 4 aastat ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 92,5 kuni 340 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, tsütogeneetiline ja/või kliiniline ravivastus.

#### HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti imatiniibiga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR $\alpha$  liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positiivsed HES patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR $\alpha$  liit-kinaas-positiivsetel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis kuid (vahemik teatamise ajal ulatus ühest kuust kuni rohkem kui 44 kuuni). Hiljutistes publikatsioonides on teateid, et nendest 65-st patsiendist 21 saavutasid ka täieliku molekulaarse remissiooni keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL lapspatsientidel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

#### Kliinilised mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringud

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

Esmane tulemusnäitaja põhines objektiivsel ravivastusel. Kasvajad pidid olema mõõdetavad vähemalt haiguse ühe paikme osas ning vastuse iseloomustus põhines Southwestern Oncology Group'i (SWOG) kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 6.

**Tabel 6 Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)**

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

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

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

#### Adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

Esmase GIST operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: tuumori suurus, mitootiline indeks, tuumori lokalisatsioon. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 7 on toodud alagrupi analüüside tulemused vastavalt NIH (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide Riiklik Tervishoiu Instituut) ja AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude Patoloogia Instituut) riski klassifikatsioonile. Kasu ei täheldatud ei madalas ega ka väga madalas riskigrupis. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

**Tabel 7 Uuringu Z9001 retsidiivivaba elulemuse (RVE) analüüside kokkuvõte AFIP riski klassifikatsiooni järgi**

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

\* Täielik järelkontrolli periood; NE – ei ole hinnatav

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

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

Kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniibiga ravi pikendas oluliselt RVE võrreldes 12-kuulise imatiniibiga raviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 [0,32, 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tabel 8, Joonis 1).

Lisaks, kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniibiga ravi pikendas oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise imatiniibiga raviga (HR = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tabel 8, Joonis 2).

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

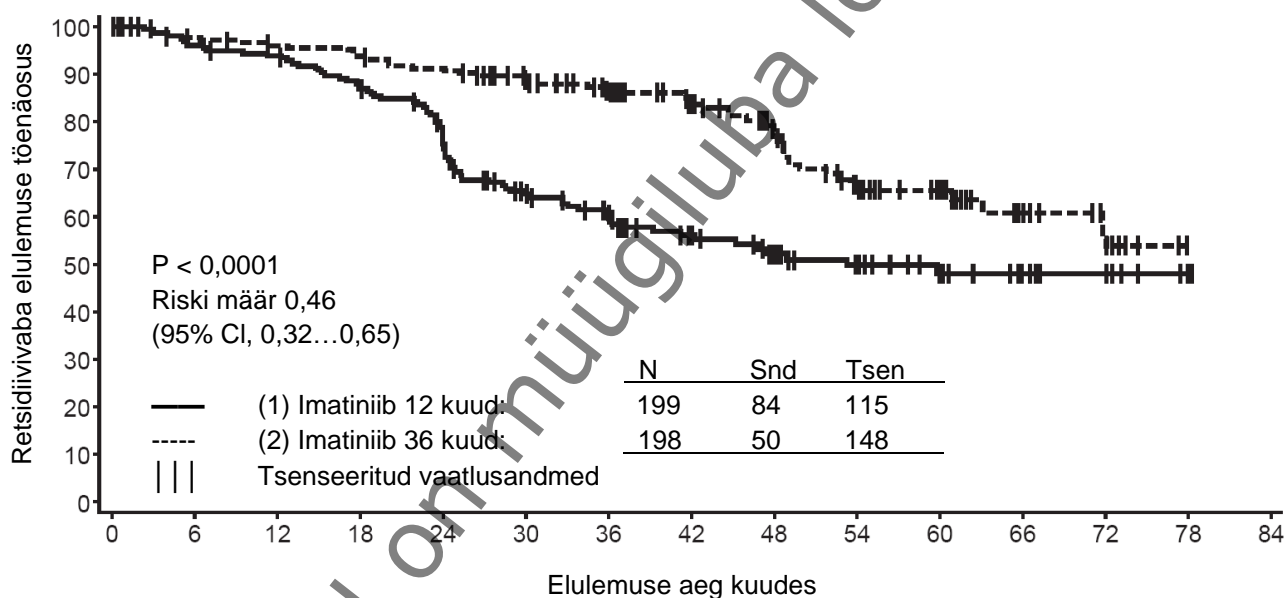
Surmade koguarv oli 25 12-kuulises ravirühmas ja 12 36-kuulises ravirühmas.

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

**Tabel 8 12-kuuline ja 36-kuuline ravi imatiniibiga (SSGXVIII/AIO Uuring)**

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

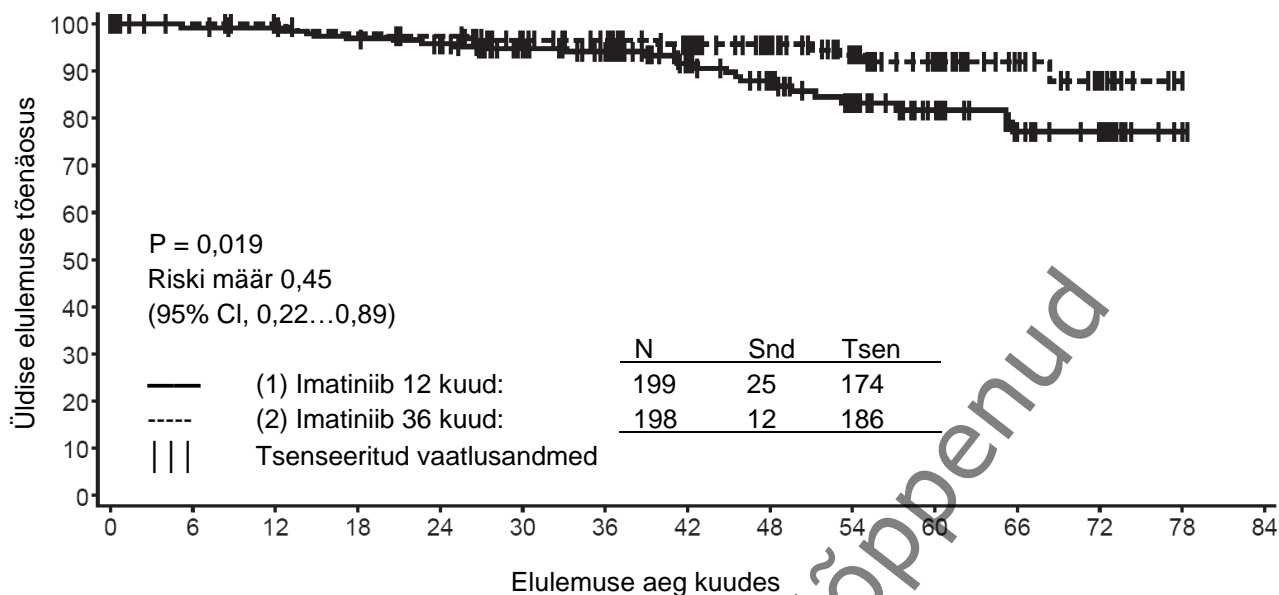
**Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)**



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	182:8	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

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



Riskirühm : Sündmused

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	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-positiivse GIST lapspatsientidel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 7-s publikatsioonis kirjeldati 17 GIST (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul GIST lapspatsientidest puudusid c-Kit või PDGFR mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

### Kliinilised PDFS uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans* (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFSga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse resektsooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFSga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) Imatinib ööpäevas. Viiel (5) patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi mediaanne kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil imatiniibiga ravivastuse saanutel.

PDFS lapspatsientidel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati osaline ja/või täielik ravivastus.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imatinib farmakokineetika

Imatiniibi farmakokineetikat on hinnatud annusevahemikus 25...1000 mg. Ravimi kineetilisi omadusi plasmas

analüüsi 1. päeval ning kas 7. või 28. päeval, kui oli saavutatud püsiv plasmakontsentratsioon.

Ravimil on müügiluba lõppenud



### Imendumine

Kapsli kasutamisel on keskmine absoluutne biosaadavus 98%. Imatiniibi plasma AUC tasemetes esinesid suukaudse annuse järgselt suured patsientidevahelised erinevused. Koos rasvarikka toiduga manustatuna vähenes imatiniibi imendumiskiirus minimaalselt ( $C_{max}$  vähenes 11% ja  $t_{max}$  pikenes 1,5 tundi) ja täheldati AUC vähest langust (7,4%) võrreldes manustamisel tühja kõhuga. Varasema seedetrakti operatsiooni mõju ravimi imendumisele ei ole uuritud.

### Jaotumine

*In vitro* katsete põhjal oli imatiniibi kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seonduvus plasmavalkudega umbes 95%, enamasti albumiini ja happelise alfa glükoproteiiniga ning vähesel määral lipoproteiiniga.

### Biotransformatsioon

Peamine ringlev metaboliit inimesel on N-demetüleeritud piperasiinderivaat, millel on *in vitro* toimeainega sarnane aktiivsus. Selle metaboliidi plasma AUC oli ainult 16% imatiniibi AUC-ga võrreldes. N-demetüleeritud metaboliidi seostumine plasmavalkudega on analoogne toimeaine seostumisega.

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid umbes 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Ülejäänud tsirkuleeriv radioaktiivsus koosnes mitmetest vähemtähtsatest metaboliitidest.

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

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor.  $K_i$  väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9  $\mu$ mol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon patsientidel on 2..4  $\mu$ mol/l, seega on võimalik samaaegselt manustatavate ravimite CYP2D6 ja/või CYP3A4/5 vahendusel toimuva metabolismi pärssimine. Imatiniib ei sekkunud 5-fluorouratsiili biotransformatsiooni, kuid pärssis paklitakseeli metabolismi CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu$ M) konkureeriva inhibeerimise kaudu. Leitud  $K_i$  väärtus on siiski palju kõrgem kui imatiniibi eeldatav kontsentratsioon plasmas, mistõttu ei eeldata koostoimeid imatiniibi samaaegsel manustamisel kas 5-fluorouratsiili või paklitakseeliga.

### Eritumine

Pärast imatiniibi  $^{14}C$ -märgistatud suukaudset annust leiti 7 päeva jooksul umbes 81% annusest, sellest osa väljaheites (68% annusest) ja osa uriinis (13% annusest). Muutumatu eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites), ülejäänud metaboliitidena.

### Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli suukaudse manustamise järgselt  $t_{1/2}$  umbes 18 tundi, mis viitab sellele, et annustamisskeem üks kord ööpäevas on piisav. Tõusva annusega suurenes keskmine AUC lineaarselt ja proportsionaalselt annusega imatiniibi suukaudsel manustamisel vahemikus 25...1000 mg. Korduval annustamisel ei muutunud imatiniibi kineetika ja kumuleerumine tasakaalukontsentratsiooni puhul annustamisega kord päevas oli 1,5...2,5-kordne.

### Farmakokineetika GIST patsientidel

GIST patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm tunnust (albumiin, leukotsüütide arv ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi ( $CL/f$ ) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid

CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

#### Populatsioonifarmakokineetika

KML patsientidel tehtud populatsioonifarmakokineetika analüüsis avaldas vanus vähest mõju jaotusruumalale (suurenemine 12% üle 65-aastastel patsientidel). Seda muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks. Kehakaalu mõju imatiniibi kliirensile on selline, et 50 kg kaaluva patsiendi keskmine kliirens on eeldatavalt 8,5 l/h, samal ajal kui 100 kg kaaluval patsiendil suureneb kliirens kuni 11,8 l/h. Neid muutusi ei peeta piisavaks, et õigustada annuse korrigeerimist kehakaalu alusel. Sugu ei mõjuta imatiniibi kineetikat.

#### Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniibi I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka lapspatsientidel. Lastel andsid annused 260 ja 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas sama plasmakontsentratsiooni nagu vastavalt 400 mg ja 600 mg täiskasvanutel. AUC<sub>(0-24)</sub> võrdlus 8. ja 1. päeval annusega 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas näitas 1,7-kordset ravimi kumuleerumist korduva kord päevas annustamise järgselt.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) lapspatsientide kokkuvõtliku populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal suureneb imatiniibi kliirens vastavalt kehapindalale. Pärast kehapindalast tuleneva mõju korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja kehamassiindeks imatiniibi plasmakontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Analüüs kinnitas, et imatiniibi plasmakontsentratsioon lapspatsientide hulgas, kes said 260 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 400 mg üks kord ööpäevas) või 340 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 600 mg üks kord ööpäevas), oli sarnane nagu täiskasvanud patsientidel, kes said imatiniibi 400 mg või 600 mg üks kord ööpäevas.

#### Organapuudulikkus

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes ilmnesis olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi plasmakontsentratsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Imatiniibi prekliinilist ohutuse profiili hinnati rottidel, koertel, ahvidel ja küülikutel.

Mitme annusega toksilisuse uuringutes ilmnesis rottidel, koertel ja ahvidel kerged kuni mõõdukad muutused veres, rottidel ja koertel kaasnesid sellega ka muutused luuüdis.

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlemal liigil täheldati kergelt kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme

kerget langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmnese raske toksiline toime maksale, mis väljendus maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, hepatotsellulaarse nekroosi, sapiteede nekroosi ja sapiteede hüperplaasiana.

Kaks nädalat ravi saanud ahvidel täheldati kahjulikku toimet neerudele, mis väljendus koldelise mineralisatsiooni ning neerutuubulite laienemise ja tubulaarse nekroosina. Vere urea lämmastiku (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnes 13-nädalases uuringus annustega  $\geq 6$  mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibiga ravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (NOAEL) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes umbes üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniib ei osutunud *in vitro* bakteri raku testi (Amesi test), *in vitro* imetaja raku testi (hiire lümfoom) ja *in vivo* roti mikrotooma testi põhjal genotoksiliseks. Imatiniib andis genotoksilisi toimeid *in vitro* imetaja raku testis (Hiina hamstri munasari) klastogeensuse osas (kromosoomi aberratsioon) metaboolse aktivatsiooni tingimustes. Kaks tootmisprotsessi vaheprodukti, mida leidub ka lõpptootes, osutasid Amesi testis mutageenseteks. Üks nimetatud vaheproduktidest andis positiivse tulemuse ka hiire lümfoomi testis.

Fertiilsuse uuringus manustati ravimit isastele rottidele 70 päeva jooksul enne paaritumist, mille tulemusena nende testiste ja epididüümise kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid annuse 60 mg/kg kasutamisel, mis on keha pindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenud annuste  $\leq 20$  mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnes ka koertel suukaudsete annuste  $\geq 30$  mg/kg kasutamisel. Emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenud. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnes emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenud annuste  $\leq 20$  mg/kg kasutamisel.

Rottidel tehtud suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, mis sai ravimit 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0..4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F<sub>1</sub> järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F<sub>1</sub> fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeteta tase (NOEL) nii emasloomade kui F<sub>1</sub> põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast annusest 800 mg).

Imatiniib avaldas rottidel teratogeenset toimet manustatuna organogeneesi ajal annustes  $\geq 100$  mg/kg, mis on kehapinda aluseks võttes umbes võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedamine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenud annuste  $\leq 30$  mg/kg kasutamisel.

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

Imatiniibi annustega 15, 30 ja 60 mg/kg/ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestvusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/ööpäevas ja emasloomadel  $\geq 30$  mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjusena kardiomiopaatiat (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja preputsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnääre, neerupealise ja mao mitteglandulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoraalnäärmete papilloome/kartsinoome täheldati annuste 30 mg/kg/ööpäevas ja suuremad manustamisel, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel vastavalt annuse 400 mg/ööpäevas või 800 mg/ööpäevas kasutamisel ja vastab lastel 0,4-kordsele ööpäevasele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) annuse 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas korral. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) oli 15 mg/kg/ööpäevas. Neeru adenoom/kartsinoom, kusepõie ja ureetra papilloom, peensoole adenokartsinoom, kõrvalkilpnäärme adenoom, neerupealise beniigsed ja maliigsed medullaartuumorid ja mao mitteglandulaarse osa papilloomid/kartsinoomid olid täheldatavad annuse 60 mg/kg/ööpäevas kasutamisel, mis vastab ligikaudu 1,7- või 1-kordsele plasmakontsentratsioonile (AUC põhjal) inimesel annuse 400 mg/ööpäevas või 800 mg/ööpäevas ja 1,2-kordsele plasmakontsentratsioonile lastel (AUC põhjal) 340 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas kasutamisel. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) oli 30 mg/kg/ööpäevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensusuuringu leidude mehhanism ja nende tähendus ravimi kasutamisel inimestel ei ole veel selge.

Varasemates prekliinilistes uuringutes täheldamata mitteneoplastilised muutused esinesid kardiovaskulaarsüsteemis, pankreases, endokriinsetes organites ja hammastes. Kõige olulisemateks neist leidudest olid kardiaalne hüpertroofia ja dilatatsioon, mis põhjustasid osadel katseloomadel südamepuudulikkust.

Toimeaine imatiniib kujutab keskkonnaohtu setteorganismidele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Vedel maltitool (E965)  
Glütserool (E422)  
Naatriumbensoaat (E211)  
Kaaliumatsesulfaam (E950)  
Sidrunhappe monohüdraat  
Maasika lõhna- ja maitseaine (lõhna- ja maitseained, glütserüültriatsetaat, vesi, trietiüültsitraat)  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata pudel  
3 aastat.

Pärast esimest avamist  
30 päeva; hoida pudelit temperatuuril alla 25°C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30° C.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimi esmast avamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

150 ml suukaudset lahust sisaldavad merevaiguvärvi polüetüleenereftalaadist (PET) pudelid, millel on lapsekindel rikkumisvastase seadmega(TE-EPE voodriga) sulgur.

Üks karp sisaldab 1 pudelit ja ühte 10 ml polüpropüleenist suusüstalt (skaalajaotised 0,25 ml kaupa, mis vastavad 20 mg imatiniibile) ja väikese tihedusega polüetüleenist adapterit.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele .

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austria

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Imatinib Koanaa 80 mg / ml suukaudne lahus

EU/1/21/1568/001

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa ravimite veebisaidil  
Agentuur <http://www.ema.europa.eu>

**II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Drehm Pharma GmbH  
Hietzinger, Hauptstraße 37/2  
A-1130 Wien  
Austria

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



Ravimil on müügiluba lõppenud

#### A. PAKENDIMÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL JA VAHETUL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
VÄLISPAKEND JA PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Koanaa 80 mg / ml suukaudne lahus  
*imatinibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga ml lahust sisaldab 80 mg imatiniibi (mesilaadina).

**3. ABIAINED**

Abiained sisaldavad naatriumbensoati (E 211) ja vedelat maltitooli (E 965).

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne lahus  
150 ml pudel ja 10 ml suukaudse annustamise süstal adapteriga.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Ärge kasutage hiljem kui 30 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida valguse eest kaitstult originaalpakendis.  
Pärast avamist: hoida temperatuuril kuni 25° C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austria

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1568/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imatinib Koanaa 80 mg / ml suukaudne lahus (ainult välispakendile)

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Imatinib Koanaa 80 mg / ml suukaudne lahus imatiniib (*imatinibum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imatinib Koanaa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Koanaa kasutamist
3. Kuidas Imatinib Koanaa kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Koanaa säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Imatinib Koanaa ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Koanaa on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatinib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalse rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

#### Imatinib Koanaa kasutatakse täiskasvanutel ja lastel:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML) ravis.** Leukeemia on vere valgeliblede vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseks muutunud vere valgeliblede (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.
- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) ravis.** Leukeemia on vere valgeliblede vähktõbi. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalse vere valgeliblede (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Koanaa pärsib nende rakkude kasvu.

#### Imatinib Koanaa kasutatakse täiskasvanutel:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Koanaa nende rakkude kasvu.
- **Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Koanaa nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) ravis. GIST on mao ja soolte vähk.** Ta tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.
- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoehaigus, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Koanaa pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

Kui teil on küsimusi, kuidas Imatinib Koanaa toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

#### 2. Mida on vaja teada enne Imatinib Koanaa kasutamist

Imatinib Koanaa määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused. Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid ka juhul, kui need erinevad käesolevas infolehes toodud üldinformatsioonist.

#### **Imatinib Koanaa'd ei tohi võtta:**

- kui olete imatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga ilma Imatinib Koanaa võtmata.**

Kui te arvate, et võite olla ülitundlik, kuid ei ole selles kindel, pidage nõu arstiga.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Imatinib Koanaa võtmist pidage nõu oma arstiga.

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksa, neerude või südamega;
- kui te võtate ravimit levotiroksiin, kuna teie kilpnääre on eemaldatud;
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Imatinib Koanaa võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Koanaa võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Koanaa võtmist.**

Imatinib Koanaa kasutamise ajal võite te olla tavapärasest tundlikum päikesekiirgusele. Oluline on, et te kasutaksite nahka katvat riietust ja kõrge päikesekaitsefaktori (SPF) sisaldusega päikesekreemi. Neid ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka lastel.

**Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Koanaa kaalus väga kiiresti juurde võtate.** Imatinib Koanaa võib põhjustada vee peetumist organismis (rasket vedelikupeetust).

Sellel ajal, kui Imatinib Koanaa võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Koanaa kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

#### **Lapsed ja noorukid**

Imatinib Koanaa kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemiaga raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Koanaa kasutamisest alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS-i, GIST-i ja HES/KEL-i korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Koanaa võtvatel lastel ja noorukitel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapäraselt visiitidel.

#### **Muud ravimid ja Imatinib Koanaa**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu parasetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Koanaa efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Koanaa toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Koanaa kasutamine vähem efektiivseks.

Samuti võib Imatinib Koanaa mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate trombide ennetuseks mõeldud ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imatinib Koanaa ei ole raseduse ajal soovitatav (välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik), kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Koanaa kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Koanaa ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Koanaa võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Te võite end ravimi kasutamise ajal tunda uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega kuni nende nähtude möödumiseni.

Imatinib Koanaa sisaldab maltitooli ja naatriumbensoaati

Imatinib Koanaa sisaldab maltitooli. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis võtke enne selle ravi kasutamist ühendust oma arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi suukaudse lahuse ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravimpreparaat sisaldab 0,2 mg naatriumbensoaati (E211) milliliitris.

### **3. Kuidas Imatinib Koanaa kasutada**

Arst on teile määranud Imatinib Koanaa, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Koanaa võib aidata teil selle haigusega võidelda.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. On oluline, et teete seda nii kaua kui arst või apteeker on teile öelnud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge lõpetage Imatinib Koanaa võtmist enne, kui arst seda soovib. Kui te ei suuda ravimit võtta nii, nagu arst määras, või kui te tunnete, et seda enam ei vaja, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

### **Kui palju Imatinib Koanaa võtta**

#### **Kasutamine täiskasvanutel**

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Koanaa lahust võtta.

#### **- Kui teil ravitakse kroonilist müeloidset leukeemiat:**

Tavaline algannus on kas 400 mg või 600 mg:

- 400 mg, võetuna 5 ml üks kord ööpäevas.
- 600 mg, võetuna 7,5 ml üks kord ööpäevas.

#### **- Kui teil ravitakse GIST-i:**

Algannus on 400 mg, mida võetakse 5 ml üks kord ööpäevas.

KML ja GIST korral võib arst määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt teie ravile reageerimisest. Kui teie päevane annus on 800 mg (10 ml), peate võtma 5 ml hommikul ja 5 ml

õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL-i:**  
Algannus on 600 mg, võetuna 7,5 ml üks kord ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD-d:**  
Algannus on 400 mg, võetuna 5 ml üks kord ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES/KEL-i:**  
Algannus on 100 mg, võetuna 1,25 ml üks kord ööpäevas. Sõltuvalt ravile reageerimisest võib teie arst otsustada suurendada annust 400 mg-ni, võetuna 5 ml-ni üks kord ööpäevas, sõltuvalt teie ravile reageerimisest.
- **Kui teil ravitakse PDFS-i:**  
Annus on 800 mg ööpäevas (10 ml), võetuna võetakse 5 ml hommikul ja 5 ml õhtul.

### Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, kui palju Imatiniib Koanaa lahust lapsele anda. Imatiniib Koanaa manustatav kogus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest. Laste ööpäevane koguanus ei tohi ületada 800 mg KML korral ja 600 mg Ph + ALL korral. Ravi võib anda teie lapsele üks kord ööpäevas manustatuna või päevase annuse jagada kaheks manustamiseks (pool hommikul ja pool õhtul).

### Manustamismeetod ja viis

Imatiniib on suukaudseks kasutamiseks.

Võtke imatiniib söögi ajal koos suure klaasi veega. See aitab teil Imatiniib Koanaa võtmisel kõhuprobleemide eest kaitsta.

### Annuse mõõtmine kaasasoleva suukaudse annustamise süstla abil

Pakend sisaldab lahusega pudelit ja plastist suukaudse annustamise süstalt teile määratud vedeliku õige koguse mõõtmiseks. Süstlal olevad numbrid näitavad, kui mitu milliliitrit (ml) vedelikku olete süstlasse tõmmanud.

Annuse vastavuse määramine süstlaga

Iga 20 mg = 0,25 ml

Imatiniibi kogus (mg)	Mõõdetud kogus (ml)	Imatiniibi kogus (mg)	Mõõdetud kogus (ml)	Imatiniibi kogus (mg)	Mõõdetud kogus (ml)	Imatiniibi kogus (mg)	Mõõdetud kogus (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

Lastele tuleb annustada lähima mõõdetud koguse milliliitrites.

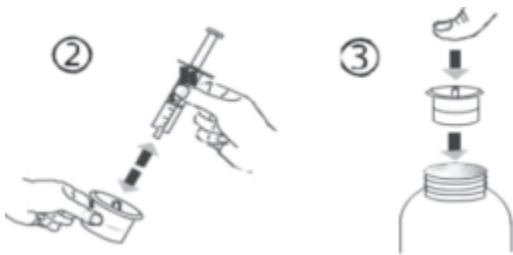
### Kasutamise juhised:



- Avage pudel: vajutage korki ja keerake seda vastupäeva (joonis 1)



- Eraldage süstlast adapter (joonis 2). Sisestage adapter (joonis 3). Kontrollige, et see oleks kindlalt paigal.



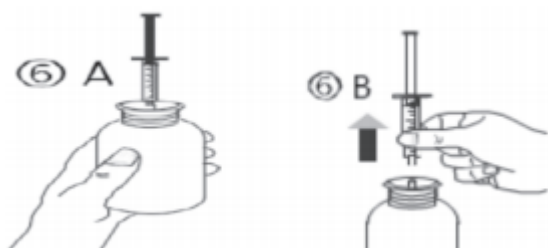
- Võtke süstal ja sisestage see adapteri avasse (joonis 4). Pöörake pudel ümber (joonis 5).



- Tõmmake väike kogus lahust süstlasse selle kolbi allapoole tõmmates (joonis 5A), seejärel eemaldage süstlasse sattunud õhk selle kolbi ülespoole surudes (joonis 5B). Seejärel suruge kolbi allapoole skaalajaotiseni, mis vastab arsti määratud kogusele milliliitrites (ml) (joonis 5C).



- Pöörake pudel õiget pidi (joonis 6A). Eemaldage süstal adapterist (joonis 6B).



- Pange annuse manustamiseks süstla ots endale suhu ja vajutage süstla kolbi aeglaselt alla.
- Neelake kogu süstlas olev annus.
- Sulgege pudel plastist keeratava korgiga.
- Peske süstalt ainult veega.

### **Kui kaua Imatinib Koanaa võtta**

Jätkake Imatinib Koanaa võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

### **Kui te võtate Imatinib Koanaa rohkem kui ette nähtud**

Kui võtsite kogemata liiga palju lahust, **võtke viivitamatult ühendust arstiga**. Te võite vajada meditsiinilist abi. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

### **Kui te unustate Imatinib Koanaa võtta**

- Kui te unustate ühe annuse võtta, võtke see kohe, kui see teile meenub. Kui juba on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg, jätke ununenud annus vahele.
- Jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad.

**Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Õelge oma arstile otsekohe, kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest:**

**Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui 1 patsienti 10-st) **või sage** (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10- st):

- Kiire kaalutõus. Imatinib Koanaa ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (ägevedelikupeetus).  
Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Koanaa võib vähendada vere valgeliblede arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele. Ootamatu verejooks või verevalumid (mis tahes vigastuse puudumisel).

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada kuni 1 patsienti 100-st) **või harv** (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st):

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Kõha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).

Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).

Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).

Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).

Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).

Valu silmades või nägemise halvenemine, verejooks silmades.

Valu puusas või raskusi käimisega.

Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tundemärgid).

Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tsefaliidiks).

Kuulmishäired.

Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).

Sinikad.

Kõhuvalu koos iiveldusega.

Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).

Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, peeringlus- või minestamistunne madala vererõhu tõttu (munasarjade või emaka probleemide tunnused).

Iiveldus, hingeldus, ebaregulaarne südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusi- ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

**Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu ja ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).

Krooniline neerupuudulikkus.

B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiivne), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib ükskõik milline mainitust, **rääkige sellest otsekohe oma**

**arstile. Muud võimalikud kõrvaltoimed:**

**Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui 1 patsienti 10-st):

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Imatinib Koanaa'ga ravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kaalutõus.

Kui mõni neist häirib teid oluliselt, **teatage sellest oma arstile.**

**Sage** (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10-st):

- Anoreksia, kaalukaotus või maitsetundlikkuse häired.
- Peeringlus, nõrkustunne.

- Unetus.
  - Rähmased sügelevad silmad, punetus ja turse (konjunktiviit), vesised silmad või hägune nägemine.
  - Ninaverejooks.
  - Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
  - Sügelemine.
  - Ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine.
  - Käte või jalgade tuimus.
  - Haavandid suus.
  - Liigesvalu tursetega.
  - Suukuivus, nahakuivus või silmade kuivus.
  - Naha tundlikkuse vähenemine või suurenemine.
  - Kuumahood, külmavärinad või öine higistamine.
- Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **teatage oma arstile**.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest teid tõsiselt mõjutab, **rääkige sellest oma arstile**.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolões ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas Imatinib Koanaa säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP“.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Pärast pudeli avamist hoida temperatuuril kuni 25 °C. Pudeli sisu tuleb ära visata pärast 30 päeva möödumist selle avamisest.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et selle pakend on rikutud või avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida Imatinib Koanaa sisaldab**

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Üks ml suukaudset lahust sisaldab 80 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Abiained on vedel maltitool (E965), glütserool (E422), naatriumbensoaat (E211), kaaliumatsesulfaam (E950), sidrunhappe monohüdraat, maasika lõhna- ja maitseaine (lõhna- ja maitseained, glütserüültriatsetaat, vesi, trietüültsitraat), puhastatud vesi (vt lõik 2 maltitooli ja naatriumi koguse lisateavet).

#### **Kuidas Imatinib Koanaa välja näeb ja pakendi sisu**

Imatinib Koanaa on selge kollane kuni pruunikas-kollane lahus.

Imatinib Koanaa on pakendatud 150 ml merevaiguvärvi plastpudelis, millel on lapsekindel rikkumisvastase seadmega sulgur ja see sisaldab 150 ml suukaudset lahust. Üks karp sisaldab

1 pudelit ja ühte 10 ml suusüstalt adapteriga (skaalajaotised 0,25 ml kaupa, mis vastavad 20 mg imatiniibile).

**Müügiloa hoidja**

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend  
Austria

**Tootja**

Drehm Pharma GmbH  
Hietzinger, Hauptstraße 37/2  
A-1130 Wien  
Austria

Selle ravimi kohta lisateabe saamiseks võtke palun ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga.

Infoleht on viimati uuendatud .

Ravimil on müügiluba lõppenud