VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Sandoz 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Imatinib Sandoz 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imatinib Sandoz 100 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.
Imatinib Sandoz 400 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Imatinib Sandoz 100 mg: hyvin tummankeltainen tai ruskehtavan oranssi, pyöreä, kaksoikupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,2 mm. Tabletin toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella kirjaimet S ja A, joiden välissä jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Imatinib Sandoz 400 mg: hyvin tummankeltainen tai ruskehtavan oranssi, soikea, kaksoikupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on noin 19,2 mm ja leveys noin 7,7 mm. Tabletin toisella puolella merkintä ”400” ja toisella puolella kirjaimet S ja L, joiden välissä jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imatinib Sandoz on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (bcr-abl)-positiivisen (Ph+) kroonisen myelooisen leukemian (KML) hoitoon aikuis- ja lapsipotilaille, joiden sairaus on vasta diagnosoitu mutta joille luuytimensiirtoa ei katsota ensisijaiseksi hoitomuodoksi.
- Philadelphia-kromosompositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon aikuis- ja lapsipotilaille alfa-interferonihoidon epäonnistuttua kroonisessa vaiheessa tai taudin ollessa blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa.
- kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosompositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).
- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.
- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihiutalekasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.
- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFR:n uudelleenjärjestäytymistä.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib Sandoz on tarkoitettu

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

400 mg:n ja sitä suurempia annoksia varten (katso annossuositus alla) on saatavana jakouurteellinen 400 mg:n tabletti.
Muita kuin 400 mg:n, 600 mg:n ja 800 mg:n annoksia varten (katso annossuositus alla) on saatavana jakouurteellinen 100 mg:n tabletti

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

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

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

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

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu imatinibi-annos on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia

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

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

Annostus lapsille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)
Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan (mg/m^2). Kroonisen vaiheen KML:a ja pitkälle edennyttä KML:a sairastaville lapsille suositellaan annosta 340 mg/m^2 vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

Annostus aikuisille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)
Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu imatinibi-annos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

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

Annostus lapsille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)
Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan (mg/ m^2). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on 340 mg/ m^2/vrk (600 mg kokonaisannos ei saa ylittyä).

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

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

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

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)
Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu imatinibiannos on 400 mg/vrk.

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

Hoidon kesto: Kliinisissä GIST-tutkimuksissa imatinibihoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni. Tulosten analysoinnin aikaan hoidon keston mediaani oli 7 kuukautta (7 vuorokautta – 13 kuukautta). Hoidon lopettamisen vaikutusta vasteen saavuttamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Aikuispotilaille GIST:n resektion jälkeiseen liitännäishoitoon suositeltu imatinibiannos on 400 mg vuorokaudessa. Optimaalinen hoitoaika ei ole vielä vakiintunut. Tämän indikaation tueksi tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa hoitoaika oli 36 kuukautta (ks. kohta 5.1).

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

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi
Muut kuin hematologiset haittavaikutukset
Jos imatinibin käytön yhteydessä ilmenee muu kuin hematologinen haittavaikutus, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun se on tarkoituksenmukaista haittavaikutuksen vakavuuteen nähden.

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

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 10^9/l	1. Imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibilla aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).
Kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe, MDS/MPD ja GIST (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 10^9/l	1. Imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibilla aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 10^9/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibi-hoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella.
Lasten kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/ m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 10^9/l	1. Imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibilla aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 10^9/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibi-hoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/ m^2 annoksella.
Kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 10^9/l	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibi-annos pienennetään 400 mg:an. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:an. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10^9/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg annoksella.

Lasten kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/ m^2)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 10^9/l	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibi-annos pienennetään 260 mg/ m^2:een. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg/ m^2:aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10^9/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg/ m^2:an annoksella.
Dermatofibrosarcoma protuberans (annos 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 10^9/l	1. Imatinibi-hoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10^9/l. 2. Imatinibi-hoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg. 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 10^9/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 10^9/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibi-hoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.
ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä [a] joka ilmenee vähintään 1 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen		

Erityisryhmät

Käyttö lapsille: Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans, ruuansulatuskanavan stroomakasvain ja hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin vähän kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa
ASAT = asparaattiaminotransferaasi

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Imatinibin käyttö samanaikaisesti CYP3A4 indusoivien lääkkeiden (esim. deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*)) kanssa saattaa vähentää merkitsevästi imatinibi-altistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Siksi voimakkaiden CYP3A4-indusoijien ja imatinibin yhteiskäyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.5).

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

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

Imatinibin käytön yhteydessä on raportoitu maksavauriotapauksia mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja maksanekroosi. Kun imatinibi yhdistettiin suuriannoksisiin kemoterapiahoitoihin, havaittiin vakavien maksavaikutusten lisääntymistä. Maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti, jos imatinibi yhdistetään kemoterapiahoitoihin, joiden tiedetään voivan aiheuttaa maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

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

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuoto
GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut, raportoitiin sekä ruuansulatuskanavan verenvuotoa että verenvuotoja kasvaimien alueella (ks. kohta 4.8). Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole tunnistettu altistavia tekijöitä (kuten kasvaimen koko, sijainti tai häiriö hyytymistekijöissä), jotka lisäisivät GIST-potilaan riskiä saada kummankaan tyyppinen verenvuoto. Koska lisääntynyt verisuonitus ja taipumus verenvuotoon kuuluu osana GIST- tautiin, on verenvuodot pyrittävä tavanomaisia tutkimus- ja hoitomenetelmiä käyttäen havaitsemaan ja hoitamaan kaikilla potilailla.

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

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

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

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

Valotoksisuus

Altistumista suoralle auringonvalolle on vältettävä tai tällainen altistus on minimoitava, sillä imatinibihoitoon liittyy valotoksisuuden riski. Potilaita on kehotettava suojautumaan esimerkiksi suojaavilla vaatteilla ja aurinkosuojatuotteilla, joiden suojakerroin (SPF) on korkea.

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

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

Imatinibi-hoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

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

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

Pediatriset potilaat
Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. Imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Vaikuttavat aineet, jotka voivat **pienentää** imatinibin plasmapitoisuuksia:
CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoiini, primidoni tai mäkikuisma (Hypericum perforatum)) saattavat vähentää merkitsevästi imatinibi-altistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi C_{max}-arvoa vähintään 54 % ja $AUC_{(0-\infty)}$-arvoa vähintään 74 %:lla vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibi-hoitoa pahanlaatuisten glioomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiinin tai voimakkaiden CYP3A4-indusoijien kanssa tulee välttää.

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

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

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

In vitro, imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5 µmol/l. Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg imatinibi- ja 1000 mg parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 päivän ajan imatinibihoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus
On vain vähän tietoja imatinibin käytöstä raskaana oleville naisille. Markkinoilletulon jälkeen imatinibihoitoa saaneilla naisilla on raportoitu keskenmenoja ja lapsilla synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3), eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Imatinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos sitä käytetään raskauden aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Imetys
Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallista tietoja. Kahden imettävien naisten tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voi jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhde, jota tutkittiin yhdellä potilalla, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistus oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibialtistuksen vaikutukset imeväiselle ovat kuitenkin tuntemattomia, naisten ei tule imettää hoidon aikana, eikä vähintään 15 päivään Imatinib Sandoz -hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys
Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, vaikka vaikutuksia reproduktiivisiin parametreihin havaittiin (ks. kohta 5.3). Imatinibi-lääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Jos potilas on huolissaan imatinibi-hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteensä, hänen tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kahta poikkeusta lukuun ottamatta haittavaikutukset olivat samanlaisia kaikissa käyttöaiheissa. KML- potilailla havaittiin enemmän myelosuppressiota kuin GIST-potilailla, mikä johtuu todennäköisesti perustaudista. GIST-tutkimuksessa, kun potilaiden kasvainta ei voida leikata ja/tai kun kasvain on metastasoitunut 7 potilaalla (5 %) oli 3/4 asteen (CTC, Common Toxicity Criteria) verenvuoto: ruuansulatuskanavan verenvuoto (3 potilasta); verenvuotoja kasvaimien alueella (3 potilasta) tai molemmat (1 potilas). Ruuansulatuskanavan verenvuodot saattavat olla lähtöisin ruuansulatuskanavan alueella sijaitsevista kasvaimista (ks. kohta 4.4). Ruuansulatuskanavan ja kasvaimen verenvuodot voivat olla vakavia ja joskus kuolemaan johtavia. Yleisimpiä (≥ 10 %) lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia molemmissa potilasryhmissä olivat lievä pahoinvointi,

oksentelu, ripuli, vatsakipu, väsymys, lihassärky, lihaskouristukset ja ihottuma. Pinnallinen turvotus oli yleinen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja sitä kuvattiin lähinnä periorbitaaliseksi turvotukseksi ja alaraajaturvotukseksi. Turvotus oli kuitenkin vain harvoin vaikeaa, ja se voidaan hoitaa diureeteilla, muilla tukitoimilla tai imatinibi-annosta pienentämällä.

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

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Infektiot	
Melko harvinainen	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume[1], sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis
Harvinainen	Sieni-infektio
Tuntematon	Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen[11]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Harvinainen	Tuumorilyysisyndrooma
Tuntematon	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen sokki*
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia, trombosytopenia, anemia
Yleinen	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
Harvinainen	Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Melko harvinainen	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalemia, hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	

Yleinen	Unettomuus
Melko harvinainen	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
Harvinainen	Sekavuustila
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky[2]
Yleinen	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
Melko harvinainen	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
Harvinainen	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
Tuntematon	Aivoturvotus*
Silmät	
Yleinen	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
Melko harvinainen	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
Harvinainen	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
Tuntematon	Lasiaisen verenvuoto*
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta[3], keuhkoödeema
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
Tuntematon	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
Verisuonisto[4]	
Yleinen	Punastuminen, verenvuoto
Melko harvinainen	Hypertensio, hematoomat, subduraalihematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
Tuntematon	Tromboosi/embolia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
Melko harvinainen	Pleuraeffuusio[5], nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
Harvinainen	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
Tuntematon	Akuutti hengitysvajaus[10]*, interstitielli keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu[6]
Yleinen	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
Melko harvinainen	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto[7], röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus
Harvinainen	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
Tuntematon	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
Maksa ja sappi	
Yleinen	Kohonneet maksaentsyymiarvot
Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
Harvinainen	Maksan vajaatoiminta[8], maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
Yleinen	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot

Melko harvinainen	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset, pannikuliitti (mukaan lukien kyhmyruusu)
Harvinainen	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP), pemfigus*
Tuntematon	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*, pseudoporfyria*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu[12], nivelkipu, luukipu[9])
Yleinen	Nivelten turvotus
Melko harvinainen	Nivelten ja lihasten jäykkyys, osteonekroosi*
Harvinainen	Lihasheikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia
Tuntematon	Kasvun hidastuminen lapsilla*
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
Tuntematon	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
Harvinainen	Hemorraaginen keltarauhanen/ munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys
Yleinen	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys
Melko harvinainen	Rintakipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painon nousu
Yleinen	Painon lasku
Melko harvinainen	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot
Harvinainen	Kohonneet veren amylaasiarvot

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

1 Keuhkokuumetta ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.

2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.

3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.

4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaumat, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.
8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.
9 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.
10 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektioita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.
11 Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).
12 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen.

Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet:

Hematologia

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

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

Biokemia

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:
www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Aikuiset
1200-1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1-10 päivän välillä): Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäyksiä, trombosytopenia, pansytopenia, vatsakipua, päänsärkyä, vähentynyt ruokahalu.
1800-3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniini fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.
6400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunut neutrofiililuku, kohonneita transaminaasilukuja.
8-10 g (kerta-annos): Oksentelua ja ruuansulatuskanavan kipua on raportoitu.

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiinityrosiinikinaasin estäjä, ATC-koodi: L01EA01

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

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

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

Imatinibi on myös verihiutalekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja kantasolutekijän (SCF) reseptorityrosiinikinaasin, c-Kit, estäjä ja se estää PDGF- ja SCF-välitteisiä solutapahtumia. *In vitro*, ruuansulatuskanavan stroomakasvainsoluissa, joissa aktivaattorina toimii kit-mutaatio, imatinibi estää soluproliferaatiota ja aiheuttaa apoptoosia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrosiinikinaasien konstitutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n, MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)
Näyttö imatinibin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Juuri diagnosoitua kroonisessa vaiheessa olevaa KML:aa lukuun ottamatta kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauteen kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämisetua, ei ole.

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

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa 38-40 % potilaista oli ≥ 60-vuotiaita ja 10-12 % ≥ 70-vuotiaita.

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

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

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

(Parhaat vasteet)	Imatinib n=553	Alfainterferoni + sytarabiini *n=553*
Hematologinen vaste		
Täydellisten hematologisten vasteiden määrä n (%) [95 %:n luottamusväli]	534 (96,6%)* [94,7 %; 97,9 %]	313 (56,6%)* [52,4 %; 60,8 %]
Sytogeneettinen vaste		
Huomattava vaste n (%) [95 %:n luottamusväli] Täydellinen sytogeneettinen vaste n (%) Osittainen sytogeneettinen vaste n (%)	490 (88,6 %)* [85,7 %; 91,1 %] 456 (82,5 %)* 34 (6,1 %)	129 (23,3 %)* [19,9 %, 27,1 %] 64 (11,6 %)* 65 (11,8 %)
Molekulaarinen vaste**		
Huomattava vaste 12 kuukauden kohdalla (%) Huomattava vaste 24 kuukauden kohdalla (%) Huomattava vaste 84 kuukauden kohdalla (%)	153/305=50,2 % 73/107=70,2 % 102/116=87,9 %	8/83=9,6 % 3/12=25 % 3/4=75 %

* p<0,001, Fisherin eksakti testi
** molekulaarinen vaste prosentteina perustuvat saatavilla oleviin näytteisiin
Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):
Valkosolumäärä < 10 x 10^9/l, verihiutaleiden määrä < 450 x 10^9/l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta.
Sytogeneettisen vasteen kriteerit: täydellinen (0 % Ph+ -metafaaseja), osittainen (1–35 %), vähäinen (36–65 %) tai minimaalinen (66–95 %). Huomattava vaste (0–35 %) kattaa sekä täydellisen että osittaisen vasteen.
Huomattavan molekulaarisen vasteen kriteerit: perifeerisessä veressä ≥ 3 logaritmin väheneminen Bcr-Abl transkriptien määrässä (mitattuna reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteiskopioijaentsyymi-PCR-menetelmällä) standardoituun lähtötilanteeseen verrattuna.

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

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

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

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

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

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

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

Tässä tutkimuksessa 65 % potilaista saavutti huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 53 %:lla (varmistettu 43 %:lla) potilaista (Taulukko 3). Täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 95 %:lla potilaista.

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

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimestä ja verestä siten, ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Varmistettu hematologinen vaste saavutettiin 71,5 %:lla potilaista (Taulukko 3). Tärkeää on se, että 27,7 % potilaista saavutti myös huomattavan sytogeneettisen vasteen, joka oli täydellinen 20,4

%:lla (varmistettu 16 %:lla) potilaista. 600 mg:n annosta saaneiden potilaiden osalta arvioidut tämän hetkiset mediaani elossaoloajat olivat seuraavat: elossa ilman taudin etenemistä 22,9 % ja kaikkiaan 42,5 %.

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

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

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

Taulukko 3 Vasteet kliinisissä tutkimuksissa koskien kroonista myelooista leukemiaa aikuisilla

	Tutkimus 0110 37 kuukauden tiedot Krooninen vaihe, epäonnistunut interferonihoito (n=532)	Tutkimus 0109 40,5 kuukauden tiedot Akseleraatiovaihe (n=235)	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myelooinen blastikriisi (n=260)
	% potilaista (95 %:n luottamusväli)		
Hematologinen vaste[1]	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)4	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	95 %	42 %	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	Ei sovellettavissa	12 %	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	Ei sovellattavissa	17 %	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste[2]	65 % (61,2-69,5)	28% (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen (Varmistettu [3]) [95 %:n luottamusväli]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7 % (2%) [0,6-4,4]
Osittainen	12 %	7%	8 %

[1] **Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):**
Täydellinen hematologinen vaste (CHR):
Tutkimus 0110 [valkosolumäärä < 10 x 10^9/l, trombosyyttiarvo < 450 x 10^9/l, myelosyyttejä + metamyelosyyttejä < 5 % veressä, ei blasteja eikä promyelosyyttejä veressä, basofiileja < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta] ja tutkimuksissa 0102 ja 0109
[ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 10^9/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta].
Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisesssa vasteessa, mutta ANC 10^9/l 1 x 10^9/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10^9/l (vain 0102 ja 0109).
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiilejä < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa (vain 0102 ja 0109).
[2] **Sytogeneettisen vasteen kriteerit:**
Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %).
[3] Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä

Lapsipotilaat: I faasin suurenevin annoksin tehtyyn tutkimukseen osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML (n=11) tai blastikriisissä oleva KML tai Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n=15). Tutkimukseen osallistuneita potilaita oli ennen tutkimusta hoidettu tehokkaasti. 46 %:lle potilaista oli tehty luuydinsiirto ja 73 %:lle oli annettu kemoterapiaa useilla eri lääkeaineilla. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m^2/vrk (n=5), 340 mg/m^2/vrk (n=9), 440 mg/m^2/vrk (n=7) ja 570 mg/m^2/vrk (n=5). 9 kroonisen vaiheen KML:aa sairastavasta potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot ovat käytettävissä, 4 potilasta (44 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 3 potilasta (33 %) osittaisen sytogeneettisen vasteen. Huomattavan sytogeneettisen vasteen saavutti siis 77 % potilaista.

II faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m^2/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibi-hoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

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

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

saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa (p=0,01) että tautivapaassa elossaoloajassa (p=0,02).

211 vasta diagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 4), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilasta 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloonjääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokkiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika, $p < 0,001$; kokonaiseloonjääminen, $p < 0,0001$) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).

Taulukko 4 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito

Tutkimus ADE10	
Esivaihe	DEX 10 mg/m^2 suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/ m^2 laskimoon, päivät 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/ m^2 suun kautta, päivät 6-7, 13-16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/ m^2 laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/ m^2 laskimoon, päivät 22-25, 29-32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/ m^2 laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 1-5; VM26 60 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 1-5
Tutkimus AAU02	
Induktiohoito (*de novo* Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/ m^2 laskimoon, päivät 1-3, 15-16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/ m^2 laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-7, 15-21; IDA 9 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/ m^2/12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4; Mitoksantroni 10 mg/m^2 laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; Metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
Tutkimus ADE04	
Esivaihe	DEX 10 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-5; CP 200 mg/ m^2 laskimoon, päivät 3-5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/ m^2 laskimoon, päivät 6-7, 13-14
Induktiohoito II	CP 1 g/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/ m^2 suun kautta, päivät 26-46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/ m^{2}suun kautta, päivät 1-5; Vindesiini 3 mg/ m^2 laskimoon, päivä 1;

	MTX 1,5 g/ m^2 laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 4-5; Ara-C 2x 2 g/ m^2 laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5
Tutkimus AJP01	
Induktiohoito	CP 1.2 g/m^2 i.v laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/ m^2 laskimoon (1 h), päivät 1-3; Vinkristiini 1,3 mg/ m^2 laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/ m^2vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/ m^2 laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m^2 laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/ m^2 laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/ m^2 suun kautta, päivät 1-5
Tutkimus AUS01	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/ m^2 laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/ m^2 laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/ m^2laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/ m^2 laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; Prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprofylaksia varten.	
Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini	

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

Taulukko 5 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301- tutkimuksessa

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/ m^2/annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15

Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/ $m^2$24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/ m^2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/ m^2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta) iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/ m^2/annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktio-jakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/ m^2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/ m^2annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/ m^2, lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/ m^2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/ m^2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/ m^2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta) iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/ m^2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/ m^2, lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktio-jakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/ m^2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/ m^2/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/ m^2, lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/ m^2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/ m^2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/ m^2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/ m^2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/ m^2, lihakseen): päivä 44

Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojaksot 1–4	Metotreksaatti (5 g/ m^2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/ m^2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/ m^2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta) iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29 Vinkristiini (1,5 mg/ m^2, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/ m^2, laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/ m^2, laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojakso 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3 Vinkristiini (1,5 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m^2/vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/ m^2/viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojaksot 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/ m^2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/ m^2/vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/ m^2/viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

MESNA = 2-merkaptoetaanisulfonaattinatrium, iii = tai kunnes metotreksaattipitoisuus on < 0,1 µmol, Gy = Gray

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

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

<u>Kliiniset tutkimukset myelodysplastisessa oireyhtymässä / myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)</u>
Imatinibin käytöstä tässä käyttöaiheessa on hyvin vähän kokemusta, ja se perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kliinistä hyötyä tai elinajan pitenemistä ei ole osoitettu yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) Imatinibia annettiin monentyyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tähän tutkimukseen osallistui myös 7 potilasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti. He saivat imatinibia annoksena 400 mg/vrk. Kolme potilasta saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja yksi potilas osittaisen hematologisen vasteen. Alkuperäisen analyysin tekemisvaiheessa neljällä potilaalla todettiin PDGFR-

geenin uudelleenjärjestäytymistä, ja näistä potilaista kolme saavutti hematologisen vasteen (2 täydellisen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen). Nämä potilaat olivat 20-72-vuotiaita.

Hoidon pitkäaikaisturvallisuus- ja tehotietojen keräämiseksi toteutettiin havainnoiva rekisteritutkimus (tutkimus L2401). Siihen otettiin imatinibihoitoa saavia potilaita, joilla oli myeloproliferatiivisia kasvaimia ja PDGFR-β-geenin uudelleenjärjestymä. Rekisteri sisälsi 23 potilasta, joiden imatinibin vuorokausiannoksen mediaani oli 264 mg (vaihteluväli 100–400 mg) ja hoidon mediaanikesto 7,2 v (vaihteluväli 0,1–12,7 v). Koska kyseessä oli havainnoiva rekisteri, oli hematologisia arviointeja saatavilla 22, sytogeneettisiä arviointeja 9 ja molekulaarisia arviointeja 17 tutkimukseen otetuista 23 potilaasta. Jos konservatiivisesti oletetaan, että ne potilaat joilta tietoja ei ollut saatavilla eivät saavuttaneet vastetta, niin 20 potilasta 23:sta (87 %) saavutti täydellisen hematologisen vasteen, 9 potilasta 23:sta (39,1 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 11 potilasta 23:sta (47,8 %) saavutti molekulaarisen vasteen. Jos vasteprosentit lasketaan potilaista, joilta on tiedossa vähintään yksi validi arviointitulos, täydellisen hematologisen vasteen saavutti 20 potilasta 22:sta (90,9 %), täydellisen sytogeneettisen vasteen 9 potilasta 9:stä (100 %) ja molekulaarisen vasteen 11 potilasta 17:stä (64,7 %).

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

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

<u>Kliiniset tutkimukset koskien hypereosinofiilista oireyhtymää (HES)/kroonista eosinofiilistä leukemiaa (CEL)</u>
Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100-1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa tapauskertomuksessa ja tapaussarjassa on annettu tietoa 162 potilaasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka saivat imatinibia annoksena 75-800 mg/vrk. Sytogeneettiset poikkeavuudet arvioitiin tässä 176 potilaan kokonaispopulaatiossa 117 potilaalta. Näistä 117 potilaasta 61 todettiin FIP1L1-PDGFRα-fuusiokinaasipositiivisiksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFRα-positiivisiksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFRα- fuusiokinaasipositiivista potilasta saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, joka säilyi kuukausien ajan (vaihteluväli 1+ – 44+ kuukautta raportointivaiheeseen mennessä). Erään tuoreen julkaisun tietojen mukaan näistä 65 potilaasta 21 saavutti myös täydellisen molekulaarisen remission. Seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta (vaihteluväli 13-67 kuukautta). Nämä potilaat olivat 25-72- vuotiaita. Tutkijat ovat

raportoineet tapauskertomuksissa myös oireiston ja elinten toimintahäiriöiden paranemista. Paranemista raportoitiin seuraavissa elinjärjestelmissä: sydän, hermosto, iho/ihonalaiskudokset, hengityselimet/rintakehä/välikarsina, tuki- ja liikuntaelimistö/sidekudokset/verisuonet sekä ruoansulatuskanava.

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

Kliiniset tutkimukset koskien ruuansulatuskanavan stroomakasvaimia (GIST), joita ei voida leikata ja/tai jotka ovat metastasoituneet

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

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

Taulukko 6 Paras hoitovaste (kasvaimiin) GIST-tutkimuksessa STIB2222

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

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

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

Kliiniset tutkimukset liitännäishoidon GIST:ssä
Liitännäishoitotilanteessa imatinibia tutkittiin kaksoissokkoutetussa, pitkäaikaisessa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (Z9001) 773 potilaalla. Potilaiden ikä vaihteli 18 vuodesta 91 vuoteen. Mukaan otettiin potilaita, joilla oli kudosnäytteeseen perustuva diagnoosi ensivaiheen GIST:stä, jossa oli immunokemiallisesti osoitettu Kit-proteiini sekä kasvaimen maksimikoko ≥ 3 cm, ja täydellinen resektio ensivaiheen GIST:stä tehtynä 14–70 päivää ennen rekisteröintiä. Ensivaiheen GIST:n poistoleikkauksen jälkeen potilaat sokkoutettiin yhteen kahdesta tutkimushaarasta: imatinibi 400 mg/vrk tai vastaavanlainen lume yhden vuoden ajan.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli uusiutumisvapaa elossaolo (recurrence-free survival [RFS]), joka määriteltiin ajaksi satunnaistamisajankohdasta uusiutumisajankohtaan tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan.

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

Potilaiden primaarin GIST:n uusiutumisriskiä leikkauksen jälkeen arvioitiin takautuvasti seuraaviin ennustetekijöihin perustuen: kasvaimen koko, mitoosi-indeksi, sijainti. Mitoosi-indeksitietoja oli saatavilla 556 potilaasta lähtöryhmien mukaisesta 713 potilaan populaatiosta (ITT, intention-to-treat). Alaryhmän analyysitulokset United States National Institutes of Health (NIH)- ja Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) -riskiluokituksiin perustuen on esitetty Taulukossa 7. Hyötyä ei voitu osoittaa matalan ja erittäin matalan riskin ryhmissä. Kokonaiseloonjäämishyötyä ei ollut havaittavissa.

Taulukko 7 Tutkimuksen Z9001 yhteenveto, RFS-analyysit perustuen NIH- ja AFIP-riskiluokituksiin

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

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

Toisessa avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (SSG XVIII/AIO) verrattiin 12 kk ja 36 kk kestäneitä imatinibihoitoja (400 mg/vrk) potilailla, joille oli tehty GIST-kasvaimen resektio ja joita koski jokin seuraavista: kasvaimen halkaisija > 5 cm ja mitoosiaktiivisuus > 5/50 HPF-kenttä (high power field); kasvaimen halkaisija > 10 cm ja mikä tahansa mitoosiaktiivisuus; tai minkä tahansa kokoinen kasvain ja mitoosiaktiivisuus > 10/50 HPF tai kasvain revennyt vatsaonteloon. Tutkimukseen otettiin mukaan ja satunnaistettiin yhteensä 397 potilasta (199 potilasta 12 kuukauden ryhmään ja 198 potilasta 36 kuukauden ryhmään). Mediaani-ikä oli 61 vuotta (jakauma 22–84 vuotta). Seuranta-ajan mediaani oli 54 kk (satunnaistamisajankohdasta tiedonkeruun päättymiseen). Ensimmäisen potilaan satunnaistamisesta tiedonkeruun päättymiseen kului yhteensä 83 kk.

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

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

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

Pidempi hoidon kesto (> 36 kuukautta) voi viivästyttää uusiutumisten ilmaantumisajankohtaa; tämän löydöksen vaikutus kokonaiselossaoloon jää kuitenkin tuntemattomaksi.

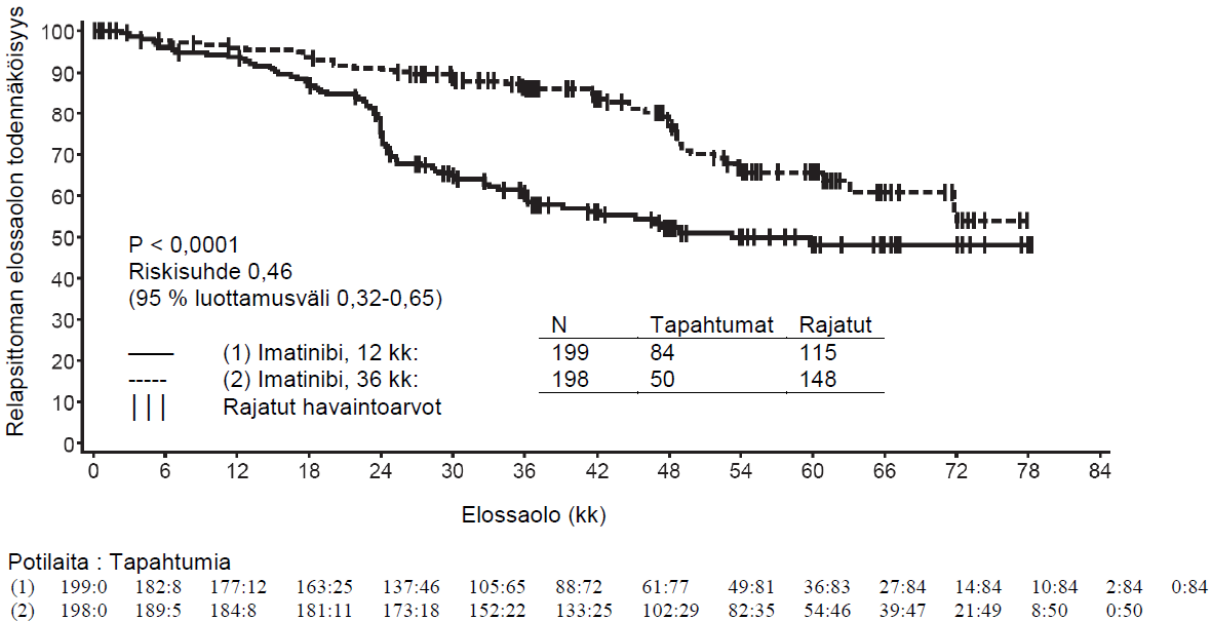
Kuolemantapauksia oli 12 kk hoitoryhmässä yhteensä 25 ja 36 kk ryhmässä 12.

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

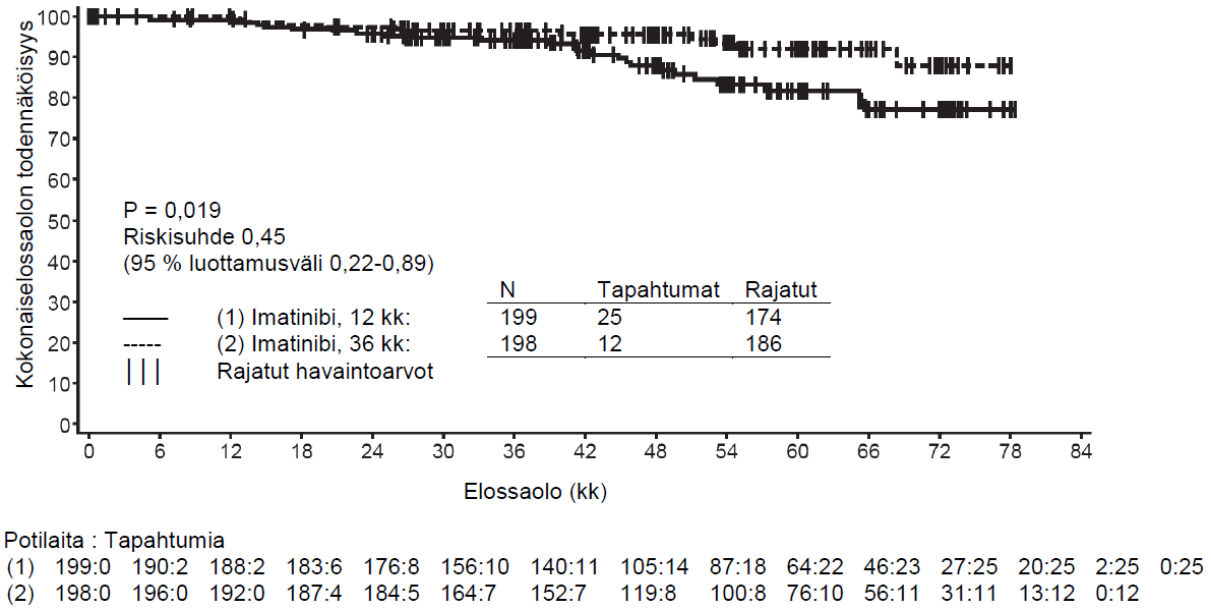
Taulukko 8 12 kk ja 36 kk imatinibihoito (SSGXVIII/AIO-tutkimus)

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

Kuva 1 Ensisijaisen päätetapahtuman (uusiutumisvapaa elossaolo, RFS) Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)



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



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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Jakautuminen
Kliinisesti merkittävällä konsentraatiolla imatinibi sitoutui plasman proteiineihin 95 %:sesti *in vitro* -tutkimuksen perusteella, lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

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

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

In vitro –tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450-entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkeaineita (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini (IC50 50 µmol/l) ja flukonatsoli (IC50 118 µmol/l) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

Imatinibin osoitettiin *in vitro* –tutkimuksissa olevan kilpaileva estäjä CYP2C9-, CYP2D6- ja CYP3A4/5-substraateille Ki -arvot ihmisen maksan mikrosomeissa olivat vastaavasti 27; 7,5 ja 7,9 µmol/l. Imatinibin suurimmat plasmapitoisuudet potilailla ovat 2–4 µmol/l, mistä syystä CYP2D6 ja/tai CYPA4/5 välityksellä tapahtuva, samaan aikaan annetun lääkkeen, metabolian estyminen on mahdollista. Imatinibi ei vaikuttanut 5-fluorourasiilin biotransformaatioon mutta se esti paklitakselin metaboliaa, johtuen CYP2C8 kilpailevasta estosta (Ki = 34,7 µmol/l). Tämä KI-arvo on huomattavasti suurempi kuin imatinibin odotetut plasmapitoisuudet potilailla, mistä johtuen yhteisvaikutuksia ei odoteta annettaessa yhdessä imatinibia ja 5-fluorourasiilia tai paklitakselia.

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

Plasmafarmakokinetiikka
Suun kautta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun imatinibin puoliintumisaika (t½) oli noin 18 h, minkä perusteella kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu on riittävä. Suun kautta annetun imatinibin AUC-keskiarvo suureni lineaarisesti ja suhteessa annokseen suurennettaessa annoksia alueella 25–1 000 mg. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvassa annostelussa, ja kumuloituminen oli 1,5–2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun annos otettiin kerran vuorokaudessa.

Farmakokinetiikka GIST-potilailla
Käytettäessä samaa annosta (400 mg vuorokaudessa) GIST-potilailla vakaan tilan altistus oli 1,5 kertaa suurempi kuin KML-potilailla havaittu. Alustavan GIST-potilaille tehdyn populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan kolme muuttujaa (albumiini, valkosolumäärä, bilirubiini) vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi imatinibin farmakokinetiikkaan. Pienentynyt albumiinin määrä vähensi puhdistumaa (CL/f); ja valkosolujen suurempi määrä vähensi CL/f:tä. Nämä riippuvuudet eivät kuitenkaan ole niin

voimakkaita, että annostusta täytyisi muuttaa. Tässä potilasryhmässä maksan metastaasien esiintyminen voi mahdollisesti johtaa maksan vajaatoimintaan ja metabolian heikkenemiseen.

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

Farmakokinetiikka lapsilla
Kuten aikuisilla potilailla, lapsipotilailla, sekä I vaiheen että II vaiheen tutkimuksissa, imatinibi imeytyi nopeasti suun kautta annettaessa. Annokset 260 ja 340 mg/m^2/vrk lapsilla aiheuttivat samankaltaisen altistuksen kuin annokset 400 ja 600 mg aikuisilla. AUC$_{(0-24)}$-arvojen vertailu päivinä yksi ja kahdeksan käytettäessä annosta 340 mg/ m^2/vrk paljasti lääkeaineen 1,7-kertaisen kumuloitumisen toistuvan kerran vuorokaudessa-annostelun yhteydessä.

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Kaksi viikkoa hoidetuilla apinoilla havaittiin munuaistoksisuutta, johon liittyi pesäkemäistä mineralisaatiota ja munuaistiehyeiden laajenemista ja tubulusnekroosia. Usealla apinalla havaittiin veren ureatypen (BUN) ja kreatiniinin nousu. Rotilla 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa > 6 mg/kg annoksilla havaittiin munuaisnystyn ja virtsarakon välimuotoisen epiteelin (transitional epithelium)

hyperplasiaa, johon ei liittynyt muutoksia seerumi- tai virtsa-arvoissa. Imatinibin pitkäaikaisessa annostuksessa havaittiin opportunististen infektioiden määrän kasvu.

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

Imatinibi ei ollut genotoksinen *in vitro* bakteereilla tehdyssä solutestissä (Ames-testi), *in vitro* nisäkässolutestissä (hiiren lymfooma) eikä *in vivo* rotan mikrotumatestissä. Imatinibilla havaittiin genotoksista vaikutusta *in vitro* nisäkässolutestissä (kiinalaisen hamsterin munasarja) klastogeenisuuden (kromosomien poikkeavuus) esiintyessä metabolisen aktivaation yhteydessä. Kaksi valmistusprosessin välituotetta, jotka esiintyvät myös lopullisessa valmisteessa, ovat mutageenejä Ames-testillä mitattuna. Toinen näistä välituotteista antoi positiivisen tuloksen myös hiiren lymfoomatestissä.

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste:
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli 4000
Talkki
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Imatinib Sandoz 100 mg: Säilytä alle 30 °C.
Imatinib Sandoz 400 mg: Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/alumiini- tai PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin pahvikotelossa.

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset
Imatinib Sandoz 100 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 90 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset
Imatinib Sandoz 100 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 90 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.
Imatinib Sandoz 400 mg: 10, 30, 50, 60, 80 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 32715
400 mg: 32716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.01.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Sandoz 100 mg, filmdragerade tabletter
Imatinib Sandoz 400 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imatinib Sandoz 100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg imatinib (som mesilat).
Imatinib Sandoz 400 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg imatinib (som mesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Imatinib Sandoz 100 mg: mycket mörkgul eller brun-orange rund, bikonvex med sneda kanter, märkt med ”NVR” på den ena sidan och på andra sidan med bokstäverna ”S” och ”A” på varsin sida om brytskåran. Diameter cirka 9,2 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Imatinib Sandoz 400 mg: mycket mörkgul eller brun-orange oval, bikonvex med sneda kanter, märkt med ”400” på den ena sidan och på andra sidan med bokstäverna ”S” och ”L” på varsin sida om brytskåran. Längd cirka 19,2 mm och bredd cirka 7,7 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib Sandoz är indicerat för behandling av
- vuxna och barn med nydiagnostiserad Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- vuxna och barn med Ph+ KML i kronisk fas efter terapisvikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris.
- vuxna och barn med nyligen diagnosticerad Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) tillsammans med kemoterapi.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi.
- vuxna patienter med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD) förenat med rearrangemang av platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) -genen.
- vuxna patienter med avancerat hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL) med FIP1L1-PDGFRα-rearrangemang.

Effekten av imatinib på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib Sandoz är indicerat för
- behandling av vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resecerbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST).
- adjuvant behandling av vuxna patienter som löper en signifikant risk för recidiv efter resektion av Kit (CD117)-positiv GIST. Patienter som löper låg eller mycket låg risk för återfall ska inte få adjuvant behandling.

- behandling av vuxna patienter med icke-resecerbart dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) och vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera.

Hos vuxna och barn baseras effekten av imatinib på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML, på hematologiskt och cytogenetiskt respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL och på objektiv tumörrespons hos vuxna patienter vid icke-resecerbara och/eller metastaserande GIST och DFSP och på återfallsfri överlevnad vid adjuvant GIST. Erfarenheten av imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsat (se avsnitt 5.1). Förutom vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas finns det inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

För doser på 400 mg och däröver (se doseringsrekommendationen nedan) finns en 400 mg tablett med brytskåra tillgänglig.
För doser andra än 400 mg, 600 mg och 800 mg (se doseringsrekommendationen nedan) finns en 100 mg tablett med brytskåra tillgänglig.

Ordinerad dos skall ges peroralt tillsammans med måltid och ett stort glas vatten för att minimera riskerna för gastrointestinala besvär. Doser på 400 mg eller 600 mg skall ges en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg skall ges som 400 mg två gånger dagligen, morgon och kväll.

För patienter som inte kan svälja de filmdragerade tabletterna, kan tabletterna slammas upp i endera ett glas icke kolsyrat vatten eller äppeljuice. Ett erforderligt antal tabletter placeras i lämplig volym dryck (cirka 50 ml för en 100 mg-tablett och 200 ml för en 400 mg-tablett) och rörs om med en sked. Suspensionen skall intas omedelbart efter ett fullständigt sönderfall av tabletterna.

<u>Dosering vid KML hos vuxna</u>
Den rekommenderade dosen Imatinib Sandoz är 400 mg dagligen för vuxna patienter med KML i kronisk fas. KML i kronisk fas definieras när alla av följande kriterier uppfyllts: blaster < 15 % i blod och benmärg, basofiler i perifert blod < 20 %, trombocyter > 100 x 10^9/l.

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

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

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

Dosökning från 400 mg till 600 mg eller 800 mg till patienter med sjukdom i kronisk fas eller från 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i accelererad fas eller blastkris kan övervägas i följande fall, såvida inte allvarlig biverkan, svår icke-leukemirelaterad neutropeni eller trombocytopeni föreligger: sjukdomsprogress (när som helst under förloppet), uteblivet tillfredsställande hematologiskt svar efter minst 3 månaders behandling, uteblivet cytogenetiskt svar efter 12 månaders behandling eller förlust av tidigare erhållet hematologiskt

och/eller cytogenetiskt svar. Patienterna skall följas noga efter dosupptrappning med tanke på en ökad risk för biverkningar vid högre doser.

Dosering vid KML hos barn
Barndoseringen skall baseras på kroppsyta (mg/m^2). Dosen 340 mg/m^2 dagligen rekommenderas till barn med KML i kronisk fas respektive KML i avancerad fas (får ej överstiga totaldosen 800 mg). Behandlingen kan ges som en daglig engångsdos eller alternativt kan den dagliga dosen ges vid två tillfällen - en på morgonen och en på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatriska patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn under 2 års ålder.

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

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

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

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

Dosering vid Ph+ALL hos barn
Doseringen hos barn bör baseras på kroppsytan (mg/m^2). En dos på 340 mg/m^2 dagligen rekommenderas för barn med Ph+ALL (ska ej överskrida en total dos på 600 mg).

Dosering vid MDS/MPD
Den rekommenderade dosen imatinib är 400 mg dagligen för vuxna patienter med MDS/MPD.

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

Dosering vid HES/CEL
Den rekommenderade dosen imatinib är 100 mg dagligen för vuxna patienter med HES/CEL.

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

Behandling bör fortsätta så länge patienten har fortsatt nytta.

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

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

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

Rekommenderad dos imatinib är 400 mg dagligen vid adjuvant behandling av vuxna patienter efter resektion av GIST. Optimal behandlingstid har ännu inte fastställts. Behandlingstid i den kliniska studie som denna indikation stöder sig på var 36 månader (se avsnitt 5.1).

Dosering vid DFSP
Den rekommenderade dosen imatinib är 800 mg dagligen för vuxna patienter med DFSP.

Dosjustering för biverkningar
Icke-hematologiska biverkningar
Om svåra icke-hematologiska biverkningar uppträder under behandling med imatinib skall behandlingen sättas ut till dess biverkningen har försvunnit. Efter detta kan behandlingen återupptas, där lämplig dosstorlek avgörs efter biverkningens svårighetsgrad.

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

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

Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni:

HES/CEL (startdos 100 mg)	ANC-värde < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyter ≥ 75 x 10^9/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan).
KML i kronisk fas, MDS/MPD och GIST (startdos 400 mg) HES/CEL (vid dosen 400 mg)	ANC-värde < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyter ≥ 75 x 10^9/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 300 mg.

KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m^2)	ANC-värde < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyter ≥ 75 x 10^9/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m^2.
KML i accelererad fas och blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l och/eller trombocyter < 10 x 10^9/l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib-dosen till 400 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 300 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib-behandlingen tills dess ANC ≥ 1 x 10^9/l och trombocyter ≥ 20 x 10^9/l, och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.
KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m^2)	[a]ANC< 0,5 x 10^9/l och/eller trombocyter < 10 x 10^9/l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib-dosen till 260 mg/m^2. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg/m^2. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib -behandlingen tills dess ANC ≥ 1 x 10^9/l och trombocyter ≥ 20 x 10^9/l, och återuppta sedan behandlingen med 200 mg/m^2.
DFSP (startdos 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l	1. Sätt ut imatinib tills dess ANC ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyter ≥ 75 x 10^9/l. 2. Återuppta behandling med 600 mg imatinib. 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyter < 50 x 10^9/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 400 mg.
ANC-värde = absolut antal neutrofiler [a]uppstår efter minst 1 månads behandling		

Särskilda grupper

Barn: Det finns ingen erfarenhet från barn under 2 år med KML och under 1 års ålder med Ph+ ALL (se avsnitt 5.1). Det finns mycket begränsad erfarenhet från barn med MDS/MPD, DFSP, GIST och HES/CEL.

Säkerhet och effekt för imatinib för barn med MDS/MPD, DFSP, GIST och HES/CEL yngre än 18 år har inte fastställts i kliniska studier. Tillgänglig publicerad information summeras i sektion 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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

Klassificering av leverfunktionsrubbning:

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

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet
ASAT = aspartataminotransferas

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

Äldre: Imatinibs farmakokinetik har inte specifikt studerats hos äldre. Inga betydande åldersrelaterade skillnader i farmakokinetik har noterats på vuxna patienter i kliniska studier, som inkluderade mer än 20 % patienter i åldern 65 år och äldre. Inga särskilda dosrekommendationer är nödvändiga för äldre.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

När imatinib ges tillsammans med andra läkemedel kan det finnas en risk för interaktioner. Försiktighet bör iakttas vid intag av imatinib med proteashämmare, azolantimykotikum, vissa makrolider (se avsnitt 4.5), CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortesomib, docetaxel, kinidin) eller warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av imatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller *Hypericum perforatum*, även känd som johannesört) kan signifikant minska exponeringen för imatinib och därigenom öka risken för terapisvikt. Därför skall samtidig användning av starka inducerare av CYP3A4 och imatinib undvikas (se avsnitt 4.5).

Hypotyreos
Kliniska fall av hypotyreos har rapporterats hos patienter som har genomgått tyreoidektomi och som får substitutionsterapi med levotyroxin under behandlingen med imatinib (se avsnitt 4.5). Thyroid-stimulerande hormon (TSH)-nivåerna skall följas upp noggrant hos dessa patienter.

Levertoxicitet
Imatinib metaboliseras huvudsakligen via levern och endast 13 % av utsöndringen sker genom njurarna. Hos patienter med leverfunktionsrubbning (mild, måttlig eller svår) skall perifer blodstatus och leverenzymer övervakas noggrant (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2). Det skall noteras att GIST-patienter kan ha levermetastaser, som kan leda till nedsatt leverfunktion.

Fall med leverskada, inklusive leversvikt och levernekros, har observerats vid behandling med imatinib. När imatinib kombineras med kemoterapibehandlingar i högdos har en ökning av allvarliga leverreaktioner upptäckts. Leverfunktion skall monitoreras noggrant i de fall då imatinib kombineras med kemoterapibehandlingar som enligt vad man känner till också har samband med

leverdysfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Vätskeretention
Svår vätskeretention (pleurautgjutning, ödem, lungödem, ascites, ytliga ödem) har rapporterats hos ungefär 2,5 % av nydiagnostiserade KML-patienter som får behandling med imatinib. Patienterna skall därför vägas regelbundet. Oväntat snabb viktuppgång skall utredas noggrant och adekvat understödjande vård och terapeutiska åtgärder vidtas vid behov. Det var en ökad incidens av dessa händelser i kliniska studier på äldre och hos de som tidigare haft hjärtsjukdom. Därför skall man iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

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

Hos patienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med ockult infiltration av HES-celler i hjärtmuskeln, har enstaka fall av kardiogen chock/vänster kammardysfunktion förknippats med degranulering av HES-celler i samband med inledande av imatinibbehandling. Tillståndet rapporterades vara reversibelt vid administration av systemiska steroider, åtgärder för cirkulatorisk support och temporärt uppehåll med imatinib. Eftersom hjärtbiverkningar rapporterats som ovanliga med imatinib, skall en noggrann bedömning av nytta/riskförhållandet för imatinibbehandling övervägas hos HES/CEL-populationen före behandlingens början.

Myelodysplastisk/myeloproliferativa sjukdomar förenat med rearrangemang av PDGFR-genen skulle kunna förknippas med höga eosinofil-nivåer. Utvärdering av en kardiologspecialist, utförande av ekokardiogram och bestämmande av troponin i serum skall därför övervägas hos patienter med HES/CEL och hos patienter med MDS/MPD i samband med höga eosinofil-nivåer innan imatinib ges. Om någotdera är onormalt, skall uppföljning av en kardiologspecialist och profylaktisk användning av systemiska steroider (1-2 mg/kg) i en eller två veckor tillsammans med imatinib övervägas vid behandlingens början.

Gastrointestinala blödningar
I studien på patienter med icke-resercerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades både gastrointestinala och intratumorala blödningar (se avsnitt 4.8). Baserat på tillgängliga data har inga faktorer (t.ex. tumörstorlek, tumörplacering, koagulationsrubbningar) identifierats, som identifierar patienter för en högre risk för någondera typen av blödningar. Eftersom ökad kärlteckning och risk för blödning är en del av naturalförloppet vid GIST, skall standardmetoder och procedurer tillämpas för monitorering och handhavande av blödningar hos alla patienter.

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

Tumörlyssyndrom
På grund av en eventuell förekomst av tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigering av dehydrering, om klinisk signifikant, samt behandling av höga urinsyranivåer före insättning av imatinib (se avsnitt 4.8).

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

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Imatinib Sandoz påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat patienter med aktiv sjukdom) och vid

patienter som testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Imatinib Sandoz ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling med imatinib kan vara förknippad med en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen. Njurfunktionen bör därför utvärderas före starten av imatinib-behandling och följas noga under behandling, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om nedsatt njurfunktion observeras, bör lämplig hantering och behandling förskrivas i enlighet med standardiserade behandlingsriktlinjer.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan **öka** plasmakoncentrationen av imatinib:
Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4 (t.ex. proteashämmare såsom indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antimykotikum inkluderande ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; vissa makrolider såsom erytromycin, klaritromycin och telitromycin) kan minska metabolismen och öka

koncentrationen av imatinib. En signifikant ökning av exponeringen för imatinib noterades (genomsnittligt C_{max} och AUC av imatinib ökade med 26 % respektive 40 %) hos friska individer när det gavs samtidigt med en enstaka dos ketokonazol (en CYP3A4-hämmare). Försiktighet skall iakttas när imatinib ges samtidigt som CYP3A4-hämmare.

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

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av imatinib
Imatinib ökar genomsnittligt C_{max} och AUC för simvastatin (CYP3A4-substrat) 2 respektive 3,5 gånger, vilket visar att CYP3A4 hämmas av imatinib. Av denna anledning rekommenderas försiktighet när imatinib ges tillsammans med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel och kinidin). Imatinib kan öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel som metaboliseras via 3A4 (t.ex. triazolobenzodiazepiner, kalciumantagonister av dihydropyridintyp, vissa HMG-CoA-reduktashämmare, dvs. statiner).

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib (t.ex. vid förlust av blod), skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt eller standardheparin, istället för kumarinderivat såsom warfarin.

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

Imatinib inhiberar paracetamols O-glukuronidering *in vitro* med K_i-värde på 58,5 µmol/l. Denna inhibering har inte observerats *in vivo* vid administrering av imatinib 400 mg och paracetamol 1000 mg. Högre doser av imatinib och paracetamol har inte studerats.

Försiktighet skall därför iakttas när höga doser av imatinib och paracetamol används samtidigt.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor skall uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 15 dagar efter avslutad behandling med imatinib.

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

Amning
Det finns begränsad information om imatinibs distribution i människomjölk. Studier på två ammande kvinnor visar att både imatinib och dess aktiva metabolit kan distribueras i människomjölk. Mjölk-plasma-ratio studerad i en enstaka patient bestämdes till 0,5 för imatinib och 0,9 för metaboliten, vilket tyder på större distribution av metaboliten i mjölken. Med hänsyn taget till total koncentration av imatinib och metabolit tillsammans och maximalt dygnsintag mjölk hos spädbarn skulle den totala exponeringen förväntas vara låg (~10 % av en terapeutisk dos). Då effekt av exponering i låg dos på ett spädbarn är okänd bör dock kvinnor inte amma under behandling och under minst 15 dagar efter avslutad behandling med Imatinib Sandoz.

Fertilitet
I pre-kliniska studier, var fertilitet hos han- och honråttor ej påverkad, även om effekter på reproduktionsparametrar observerades (se avsnitt 5.3). Humana studier på patienter som fått imatinib och effekten på fertilitet och gametogenes har inte utförts. Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid behandling med imatinib bör rådgöra med läkare.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Biverkningarna var likartade vid alla indikationer, med två undantag. Det förekom mer myelosuppression hos KML-patienterna än vid GIST, vilket troligen beror på den underliggande sjukdomen. I studien på patienter med icke-resercerbar och/eller metastaserande GIST upplevde 7 (5 %) patienter GI-blödningar av Common Toxicity Criteria, CTC-nivå 3/4 (3 patienter), intratumorala blödningar (3 patienter) eller båda (1 patient). Lokaliseringen av GI-tumörerna kan ha varit ursprunget till GI-blödningarna (se avsnitt 4.4). Gastrointestinala och tumorala blödningar kan vara allvarliga och i vissa fall dödliga. De vanligast förekommande (≥ 10 %)

läkemedelsrelaterade biverkningarna i båda fallen var lätt illamående, kräkning, diarré, buksmärta, trötthet, myalgi, muskelkramper och hudutslag. Ytliga ödem var vanligt förekommande i alla studier och beskrevs i första hand såsom periorbitala eller underbensödem. Dessa ödem var dock sällan allvarliga och kunde behandlas med hjälp av diuretika och andra understödjande åtgärder eller genom minskning av imatinib-dosen.

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

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

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i falland frekvensordning.

Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni[i], sinuit, cellulit, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
Sällsynta	Svampinfektion
Ingen känd frekvens	Hepatit B-reaktivering[11]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Sällsynta	Tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens	Tumörblödning/tumörnekros*
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
Vanliga	Pancytopeni, febril neutropeni
Mindre vanliga	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
Sällsynta	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi
Mindre vanliga	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfatemi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia
Mindre vanliga	Depression, minskad libido, ångest

Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk[2]
Vanliga	Yrsel, parestesier, smakstörning, hypestesi
Mindre vanliga	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
Sällsynta	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, opticusneurit
Ingen känd frekvens	Cerebralt ödem*
Ögon	
Vanliga	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, maculaödem
Sällsynta	Katarakt, glaukom, papillödem
Ingen känd frekvens	Blödning i glaskroppen*
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt[3], lungödem
Sällsynta	Arrytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
Ingen känd frekvens	Perikardit*, hjärtsäckstamponad*
Blodkärl[4]	
Vanliga	Flushing, blödningar
Mindre vanliga	Hypertoni, hematom, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen
Ingen känd frekvens	Trombos/embolism*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, epistaxis, hosta
Mindre vanliga	Pleurautgjutning[5], faryngolaryngal smärta, faryngit
Sällsynta	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
Ingen känd frekvens	Akut respiratorisk svikt[10]*, interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta[6]
Vanliga	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
Mindre vanliga	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning[7], rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
Sällsynta	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
Ingen känd frekvens	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, antrala kärlektasier (GAVE)*
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
Sällsynta	Leversvikt[8], levernekros
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
Vanliga	Klåda, ansiktsödem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
Mindre vanliga	Pustulöst utslag, kontusion, ökad svettning, urtikaria, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, hypotrikos, hypopigmentering av huden, exfoliativ dermatit, spruckna naglar, follikulit, petekier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering av huden, bullöst utslag, pannikulit (inklusive erythema nodosum (knölros))

Sällsynta	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärutslag, erytema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), pemfigus*
Ingen känd frekvens	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, likenoid keratos*, lichen planus*, toxisk epidermal nekrolys*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, pseudoporfyri*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi[12], ledvärk, skelettsmärta[9]
Vanliga	Ledsvullnad
Mindre vanliga	Styvhet i leder och muskler, osteonekros*
Sällsynta	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
Ingen känd frekvens	Tillväxthämning hos barn*
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
Ingen känd frekvens	Kronisk njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorragi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
Sällsynta	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Vätskeretention och ödem, trötthet
Vanliga	Svaghet, pyrexi, anasarka, rysningar, stelhet
Mindre vanliga	Bröstsmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktökning
Vanliga	Viktnedgång
Mindre vanliga	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av alkaliskt fosfatas i blod
Sällsynta	Ökning av amylas i blod

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

1 Pneumoni rapporterades oftast hos patienter med transformerad KML och hos patienter med GIST.

2 Huvudvärk var vanligast hos patienter med GIST.

3 Beräknat på patientår var hjärtbiverkningar inklusive kronisk hjärtsvikt vanligare hos patienter med transformerad KML än hos patienter med kronisk KML.

4 Flushing var vanligast hos patienter med GIST och blödningar (hematom, hemorragi) var vanligast hos patienter med GIST och med transformerad KML (KML-AP och KML-BC).

5 Pleurautgjutning rapporterades oftare för patienter med GIST eller transformerad KML (KML-AP och KML-BC) än för patienter med kronisk KML.

6+7 Buksmärta och gastrointestinal blödning sågs oftare hos patienter med GIST.

8 Ett antal dödsfall i leversvikt och levernekros har rapporterats.

9 Muskel- och skelettsmärta och besläktade biverkningar sågs oftare hos patienter med KML än hos patienter med GIST.

10 Fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter med framskriden sjukdom, allvarliga infektioner, kraftig neutropeni och andra allvarliga samtidiga sjukdomar.

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

12 Muskel- och skelettsmärta under behandling eller efter avslutad behandling med imatinib har observerats efter marknadsintroduktion.

Avvikelser i laboratorieundersökningar:
Hematologi
I KML har cytopenier, särskilt neutropeni och trombocytopeni, varit ett genomgående fynd i alla studier och frekvensen tycks öka vid höga doser ≥ 750 mg (fas I-studie). Dock var förekomst av cytopeni klart beroende av sjukdomens stadium. Förekomsten av neutropeni av grad 3 eller 4 (ANC < 1,0 x 10^9/l) och trombocytopeni (trombocytnivåer < 50 x 10^9/l) var 4 till 6 gånger högre vid blastkris och i accelererad fas (59–64 % respektive 44–63 % för neutropeni och trombocytopeni) än hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas (16,7 % neutropeni och 8,9 % trombocytopeni). Hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas observerades neutropeni av grad 4 (ANC < 0,5 x 10^9/l) och trombocytopeni (trombocyter < 10 x 10^9/l) hos 3,6 % respektive < 1 % av patienterna. Mediandurationen av de neutropena och trombocytopena episoderna var vanligtvis 2 till 3 veckor respektive 3 till 4 veckor. Dessa händelser kan vanligen åtgärdas med antingen dosminskning eller uppehåll av imatinib-behandlingen. Endast i sällsynta fall kan det krävas permanent behandlingsavbrott. Hos barn med KML observerades de mest frekventa toxiciteterna vara grad 3- eller grad 4-cytopenier innefattande neutropenier, trombocytopenier och anemier. Dessa uppträder i allmänhet inom de första behandlingsmånaderna.

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

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

Det har förekommit fall av cytolytisk och kolestatisk hepatit och leversvikt, som i något fall var dödligt, inklusive en patient behandlad med högdos paracetamol.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:
webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Erfarenhet av doser högre än rekommenderad terapeutisk dos är begränsad. Enstaka fall av överdos med imatinib har rapporterats spontant och i litteraturen. I händelse av överdos ska patienten observeras och lämplig symptomatisk behandling ges. I allmännhet rapporterades utgången av dessa

fall som “förbättring” eller “återställd”. Händelser som har rapporterats vid olika dosintervall är följande:

Vuxen population
1200 till 1600 mg (duration varierande mellan 1 till 10 dagar): Illamående, kräkningar, diarré, utslag, hudrodnad, ödem, svullnad, trötthet, muskelkramper, trombocytopeni, pancytopeni, buksmärta, huvudvärk, minskad aptit.
1800 till 3200 mg (upp till 3200 mg dagligen i 6 dagar): Svaghet, myalgi, ökat kreatinfosfokinas, ökat bilirubin, magtarmsmärta.
6400 mg (engångsdos): Ett fall rapporterad i litteraturen om en patient som fick illamående, kräkningar, buksmärta, pyrexi, ansiktssvullnad, minskat antal neutrofiler, förhöjda transaminaser.
8 till 10 g (engångsdos): Kräkningar och mag-tarmsmärta har rapporterats.

Pediatrisk population
En 3-årig pojke exponerad för en engångsdos på 400 mg fick kräkningar, diarré och anorexi och en annan 3-årig pojke exponerad för en engångsdos på 980 mg fick minskat antal vita blodkroppar och diarré.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: protein-tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01EA01

Verkningsmekanism
Imatinib är en lågmolekylär protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos Bcr-Abl-tyrosinkinas (TK) samt flera TK-receptorer: Kit, stamcellsfaktorreceptorn (SCF) som kodas av c-Kit protoonkogen, discoidin domain receptors (DDR1 och DDR2), kolonistimulerande kofaktorreceptorn (CSF-1R) och trombocytorelaterad tillväxtfaktorreceptorerna alfa och beta (platelet-derived growth factor receptors alpha and beta, PDGFR-alfa och PDGFR-beta). Imatinib kan också hämma cellulära händelser som är medierade av aktivering av dessa receptorkinaser.

Farmakodynamisk effekt
Imatinib är en protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på Bcr-Abl-tyrosinkinas *in vitro,* på cellulär nivå och *in vivo*. Substansen hämmar proliferation selektivt och inducerar apoptos hos såväl Bcr-Abl-positiva cellinjer som hos färska leukemiska celler från patienter med Philadelphiakromosom-positiv KML och akut lymfoblastleukemi (ALL).

In vivo uppvisar ämnet anti-tumöraktivitet givet som enda agens i djurmodeller med Bcr-Abl-positiva tumörceller.

Imatinib är också en hämmare av receptor-tyrosinkinaserna för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcellsfaktor (SCF), c-Kit och hämmar PDGF- och SCF-medierade cellhändelser. Imatinib hämmar proliferationen *in vitro* och inducerar apoptos i gastrointestinala stromacellstumörer (GIST), som uttrycker en aktiverande *Kit*-mutation. Uppkommen aktivering av PDGF-receptorn eller Abl protein-tyrosinkinaserna som en konsekvens av fusion med diverse partnerproteiner eller uppkommen produktion av PDGF har satts i samband med patogenesen av MDS/MPD, HES/CEL och DFSP. Imatinib inhiberar signalering och proliferation av celler som drivs av oreglerad PDGFR och Abl kinas-aktivitet.

Kliniska studier vid kronisk myeloisk leukemi (KML)

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

Tre stora, internationella, öppna, icke-kontrollerade fas II-studier har genomförts på patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+)-KML i avancerad blast- eller accelererad fas eller KML i kronisk fas vid terapisvikt med interferon alfa-terapi (IFN). En stor, internationell, öppen, multicenter, randomiserad fas III-studie har genomförts på patienter med nyligen diagnostiserad (Ph+)-KML. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

I samtliga kliniska studier var 38–40 % av patienterna ≥ 60 års ålder och 10–12 % av patienterna var ≥ 70 års ålder.

Kronisk fas, nyligen diagnostiserade: Denna fas III-studie på vuxna patienter jämförde behandlingen med endera enbart imatinib eller en kombination av interferon-alfa (IFN) och cytarabin (Ara-C). Patienter som uppvisade bristande respons på behandlingen (brist på fullständigt hematologiskt svar (FHS) efter 6 månader, ökande antal vita blodkroppar, inget betydande cytogenetiskt svar (BCyS) efter 24 månader), utebliven respons (förlust av FHS eller BCyS) eller allvarlig intolerans för behandlingen tilläts övergå till den alternativa behandlingsarmen. I imatinib-armen behandlades patienterna med 400 mg dagligen. I IFN-armen behandlades patienterna med en måldos av IFN på 5 MIE/m^2/dag subkutant i kombination med subkutant Ara-C 20 mg/m^2/dag under 10 dagar/månad.

Totalt 1 106 patienter randomiserades, 553 i vardera armen. Karakteristika vid baslinjen var väl balanserade mellan de båda armarna. Medianåldern var 51 år (18–70 år), varav 21,9 % av patienterna ≥ 60 års ålder. Det fanns 59 % män och 41 % kvinnor; 89,9 % kaukasiska och 4,7 % svarta patienter. Sju år efter rekrytering av den sista patienten var mediandurationen för förstahandsbehandling 82 respektive 8 månader för imatinib- respektive IFN-armarna. Medianduration för andrahandsbehandling med imatinib var 64 månader. Totalt sett var den genomsnittliga administrerade dygnsdosen 406 ± 76 mg för alla patienter som fick imatinib som försthandsbehandling. Det primära effektmåttet i denna studie är progressionsfri överlevnad. Progression definierades som någon av följande händelser: progression till accelererad fas eller blastkris, död, brist på FHS eller BCyS eller hos patienter som inte uppnådde FHS, ett ökande antal vita blodkroppar trots tillbörlig behandling. Betydande cytogenetiskt svar, hematologiskt svar, molekylärt svar (evaluering av minimal kvarvarande sjukdom) tid till accelererad fas eller blastkris och överlevnad är de huvudsakliga sekundära effektmåtten. Behandlingssvar redovisas i Tabell 2.

Tabell 2 Svar i studie av nyligen diagnostiserad KML (data vid 84 månader)

(Bästa behandlingssvar)	**Imatinib** n=553	**IFN+Ara-C** *n=553*
Hematologiskt svar		
FHS n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % KI]	[94,7 %; 97,9 %]	[52,4 %; 60,8 %]
Cytogenetiskt svar		
Betydande svar n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % KI]	[85,7 %; 91,1 %]	[19,9 %; 27,1 %]
Fullständigt CyS n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Partiellt CyS n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekylärt svar**		
Betydande svar vid 12 månader (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Betydande svar vid 24 månader (%)	73/107=70,2 %	3/12=25 %
Betydande svar vid 84 månader (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* p<0,001, Fischer's exact test
** procenttal för molekylärt svar baseras på tillgängliga prover.
Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor): Vita blodkroppar < 10 x 10^9/l, trombocyter < 450 x 10^9/l, myelocyter+metamyelocyter < 5 % i blod, inga blaster eller promyelocyter i blod, basofiler < 20 %, inget extramedullärt engagemang.
Kriterier för cytogenetiskt svar: Fullständigt (0 % Ph+ metafaser), partiellt (1–35 %), litet (36–65 %) eller minimalt (66–95 %). Betydande svar (0–35 %) innefattar både fullständiga och partiella svar.
Kriterier för betydande molekylärt svar: minskning med ≥ 3 logaritmer av mängden Bcr-Abl-transkript (mätt med PCR-analys i realtid av kvantitativ omvänd transkriptas) i perifert blod över en standardiserad baseline.

Frekvenser för fullständigt hematologiskt svar, betydande cytogenetiskt svar och fullständigt cytogenetiskt svar vid förstahandsbehandling uppskattades med Kaplan-Meier-analys där patienter som inte svarade på behandling uteslöts vid datum för sista undersökningen. Uppskattade kumulativa frekvenser enligt Kaplan-Meier för förstahandsbehandling med imatinib förbättrades från 12 månaders behandling till 84 månaders behandling enligt följande: FHS från 96,4 % till 98,4 % respektive FCyS från 69,5 % till 87,2 %.

Efter 7 års uppföljning sågs 93 (16,8 %) progressionshändelser i imatinib-armen, av vilka progression till accelererad fas/blastkris sågs i 37 fall (6,7 %), uteblivet betydande CyS i 31 fall (5,6 %), uteblivet FHS eller ökning av antalet vita blodkroppar i 15 fall (2,7 %) och död som inte var KML-relaterad i 10 fall (1,8 %). I IFN-AraC-armen sågs 165 (29,8 %) händelser, av vilka 130 uppträdde under förstahandsbehandling med IFN+Ara-C.

Den uppskattade andelen patienter som är fria från progression till accelererad fas eller blastkris efter 84 månader var signifikant högre i imatinib-armen jämfört med i IFN-armen (92,5 % mot 85,1 %), (p<0,001). Progressionsfrekvensen/år till accelererad fas eller blastkris minskade med behandlingstidens längd och var mindre än 1 % årligen under det fjärde och femte året. Den uppskattade andelen progressionsfri överlevnad vid 84 månader var 81,2 % i imatinib-armen och 60,6 % i kontrollarmen (p<0,001). Progressionsfrekvensen per år för någon typ med imatinib minskade också över tiden.

Totalt avled 71 (12,8 %) respektive 85 (15,4 %) patienter i imatinib- respektive IFN+Ara-C-grupperna. Vid 84 månader var total uppskattad överlevnad 86,4 % (83, 90) respektive 83,3 % (80, 87) i de randomiserade imatinib- och IFN+Ara-C-grupperna (p=0,073, log-rank-test). Detta effektmått, tid till händelse, är i hög grad påverkat av den höga andelen patienter som korsades över från IFN+Ara-C till imatinib. Effekten av imatinib-behandling på överlevnad vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas har undersökts ytterligare i en retrospektiv analys av ovan rapporterade imatinibdata med primärdata från en annan fas III-studie med IFN+Ara-C (n=325) i en identisk behandlingsregim. I denna retrospektiva analys visades imatinibs överlägsenhet över IFN+Ara-C med avseende på total överlevnad (p<0,001). Inom 42 månader hade 47 (8,5 %) av imatinib patienterna och 63 (19,4 %) av IFN+Ara-C-patienterna avlidit.

Graden av cytogenetiskt svar och molekylärt svar hade en tydlig effekt på långtidsresultatet för patienter på imatinib. Medan uppskattningsvis 96 % (93 %) av patienterna med fullständigt CyS (partiellt Cys) vid 12 månader inte hade genomgått progression till accelererad fas/blastkris vid 84 månader var bara 81 % av patienterna utan betydande CyS vid 12 månader fria från progression till avancerad KML vid 84 månader (p<0,001 totalt, p=0,25 mellan FCyS och PCyS). För patienter med minskning i Bcr-Abl-transkript med minst 3 logaritmer vid 12 månader, uppskattades sannolikheten för fortsatt progressionsfrihet till accelererad fas/blastkris till 99 % vid 84 månader. Liknande resultat sågs vid en riktmärkesanalys efter 18 månader.

I denna studie tilläts dosökningar från 400 mg dagligen till 600 mg dagligen och sedan från 600 mg dagligen till 800 mg dagligen. Efter 42 månaders uppföljning, hade 11 patienter en bekräftad (inom 4

veckor) förlust av sitt cytogenetiska svar. Av dessa 11 patienter upptitrerades 4 patienter till 800 mg dagligen och 2 av dessa återfick sitt cytogenetiska svar (1 partiellt och 1 komplett, den senare uppnådde även ett molekylärt svar), medan av de 7 patienterna som inte upptitrerades återfick endast en komplett cytogenetisk svar. Procenttalet för vissa biverkningar var högre hos de 40 patienterna som upptitrerades till 800 mg dagligen jämfört med patientpopulationen före dosökningen (n=551). De mer frekventa biverkningarna inkluderade gastrointestinala blödningar, konjuktivit och förhöjning av transaminaser eller bilirubin. Andra biverkningar rapporterades med lägre eller lika frekvens.

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 3 Behandlingssvar i KML- studier på vuxna

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

[1]Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor):
Fullständigt hematologiskt svar (FHS): Studie 0110 [Vita blodkroppar < 10 x 10^9/l, trombocyter < 450 x 10^9/l, myelocyter + metamyelocyter < 5 % i blod, inga blaster och promyelocyter i blod, basofiler < 20 %, inget extramedullärt engagemang] och i studier 0102 och 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocyter ≥ 100 x 10^9/l, inga blaster i blod, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom]
Inga tecken till leukemi (ITL): Samma kriterier som för FHS men ANC ≥ 1 x 10^9/l och trombocyter ≥ 20 x 10^9/l (enbart 0102 och 0109)
Återgång till kronisk fas (ÅTK): < 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever (enbart i 0102 och 0109).
[2]Kriterier för cytogenetiskt svar:
Ett betydande svar innefattar både fullständigt och partiellt svar: Fullständigt [0 % (Ph+)- metafaser], partiellt (1–35 %).
[3] Fullständigt cytogenetiskt svar bekräftat genom en andra cytogenetisk utvärdering av benmärgen utförd åtminstone en månad efter den ursprungliga benmärgsstudien.

Pediatriska patienter: Totalt 26 pediatriska patienter < 18 års ålder, med endera KML i kronisk fas (n=11) eller KML i blastkris eller (Ph+)-akuta leukemier (n=15) rekryterades till en gradvis dosökande fas I-prövning. Detta var en population av tungt förbehandlade patienter, eftersom 46 % hade tidigare genomgått en benmärgstransplantation, BMT och 73 % kombinationskemoterapi. Patienterna behandlades med doser av imatinib om 260 mg/m^2/dag (n=5), 340 mg/m^2/dag (n=9), 440 mg/m^2/dag (n=7) och 570 mg/m^2/dag (n=5). Av 9 patienter med KML i kronisk fas och tillgängliga cytogenetiska data, uppnådde 4 (44 %) respektive 3 (33 %) ett fullständigt respektive partiellt cytogenetiskt svar, med ett behandlingssvar av BCyS på 77 %.

Totalt 51 barn med nyligen diagnosticerad och obehandlad KML i kronisk fas har enrollerats i en öppen, multicenter, enkelarmad fas II-studie. Patienter behandlades med imatinib om 340 mg/m^2/dag, utan avbrott i frånvaro av dosbegränsande toxicitet. imatinib-behandling inducerar ett snabbt svar hos nyligen diagnosticerade barn med KML med ett FHS om 78 % efter 8 veckors behandling. Den höga graden av FHS åtföljs av utveckling av ett fullständigt cytogenetiskt svar (FCyS) om 65 % vilket är jämförbart med resultaten som observerats hos vuxna. Dessutom observerades ett partiellt cytogenetiskt svar (PCyS) hos 16 % för ett BCyS om 81 %. Majoriteten av patienterna som nådde ett

FCyS utvecklade FCyS mellan månaderna 3 och 10 med en mediantid till svar baserat på Kaplan-Meier-estimat på 5,6 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för imatinib för alla grupper av den pediatriska populationen för Philadelphiakromosom (bcr-abl translokation)-positiv kronisk myeloisk leukemi (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

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

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

Tabell 4 Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib

Study ADE10	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m^2 oral, dagar 1–5; CP 200 mg/m^2 i.v., dagar 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekal, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m^2 oral, dagar 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., dagar 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0.5 tim), dagar 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., dagar 22–25, 29–32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 tim), dagar 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oral, dagar 1–20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 tim), dagar 1–5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 tim), dagar 1–5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (*de novo* Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., dagar 1–3, 15–16; VCR 2 mg total dos i.v., dagar 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., dagar 1, 8; Prednison 60 mg/m^2 oral, dagar 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m^2 oral, dagar 1–28; MTX 15 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22

Konsolidering (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m^2/12 h i.v.(3 tim), dagar 1-4; Mitoxantron 10 mg/m^2 i.v. dagar 3–5; MTX 15 mg intratekal, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m^2 oral, dagar 1–5; CP 200 mg/ m^2 i.v., dagar 3–5; MTX 15 mg intratekal, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/ m^2 oral, dagar 1–5; VCR 2 mg i.v., dagar 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/ m^2 i.v., dagar 6–7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 tim), dagar 26, 46; Ara-C 75 mg/ m^2 i.v. (1 tim), dagar 28–31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/ m^2 oral, dagar 26–46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/ m^2 oral, dagar 1–5; Vindesin 3 mg/ m^2 i.v., dag 1; MTX 1,5 g/ m^2 i.v. (24 tim), dag 1; Etoposid 250 mg/ m^2 i.v. (1 tim) dagar 4–5; Ara-C 2x 2 g/ m^2 i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 5
Studie AJP01	
Induktionsbehandling	CP 1,2 g/ m^2 i.v. (3 tim), dag 1; Daunorubicin 60 mg/ m^2 i.v. (1 tim), dagar 1–3; Vinkristin 1,3 mg/ m^2 i.v., dagar 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/ m^2 /dag oral
Konsoliderings-behandling	Alternerande kemoterapibehandling: högdos kemoterapi med MTX 1 g/m^2 i.v. (24 tim), dag 1, och Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 tim), dagar 2–3, i 4 cykler
Underhålls-behandling	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/ m^2 oral, dagar 1–5
Studie AUS01	
Induktions-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/ m^2 i.v. (3 tim, q 12 tim), dagar 1–3; Vinkristin 2 mg i.v., dagar 4, 11; Doxorubicin 50 mg/ m^2 i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/dag på dagar 1–4 and 11–14, omväxlande med MTX 1 g/ m^2 i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/ m^2 i.v. (2 tim, q 12 tim), dagar 2–3 (totalt 8 kurer)
Underhålls-behandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskurer inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6- merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

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

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

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m^2/dag, IV): dagar 1–5 Ifosfamid (1,8 g/m^2/dag, IV): dagar 1–5 MESNA (360 mg/m^2/dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1–5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 1500 efter nadir IT Metotrexat (åldersjusterad): dag 1 ENBART Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 8, 15
Konsolideringsblock 2 (3 veckor)	Metotrexat (5 g/m^2 över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m^2 vid timme 36, IV; 15 mg/m^2 IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 1 ARA-C (3 g/m^2/dos q 12 tim x 4, IV): dagar 2 och 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 4-13 eller tills ANC > 1500 efter nadir
Reinduktionsblock 1 (3 veckor)	VCR (1,5 mg/m^2/dag, IV): dagar 1, 8, och 15 DAUN (45 mg/m^2/dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m^2/dos q12tim x 4 doser, IV): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dagar 1–7 och 15-21
Intensifieringsblock 1 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m^2 över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m^2 vid timme 36, IV; 15 mg/m^2 IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 CPM (300 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 MESNA (150 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m^2, q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, IM): dag 44
Reinduktionsblock 2 (3 veckor)	VCR (1.5 mg/m^2/dag, IV): dagar 1, 8 och 15 DAUN (45 mg/m^2/dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m^2/dos q12tim x 4 doser, iv): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, IM): dagar 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 2 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m^2 över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m^2 vid timme 36, IV; 15 mg/m^2 IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 CPM (300 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 MESNA (150 mg/m^2/dag, IV): dagar 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m^2, q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, IM): dag 44

Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 1–4	MTX (5 g/m^2 över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m^2 vid timme 36, IV; 15 mg/m^2 IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1, 29 VCR (1.5 mg/m^2, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dagar 8–28 Metotrexat (20 mg/m^2/vecka, PO): dagar 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, IV): dagar 29–33 CPM (300 mg/m^2, IV): dagar 29–33 MESNA IV dagar 29–33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 34–43
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykel 5	Kraniell bestrålning (Block 5 enbart) 12 Gy i 8 fraktioner för alla patienter som är CNS1 och CNS2 vid diagnos 18 Gy i 10 fraktioner för patienter som är CNS3 vid diagnos VCR (1.5 mg/m^2/dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dagar 11–56 (Avvakta med 6-MP under de 6-10 dagar av kraniell bestrålning som startar på dag 1 av Cykel 5. Starta 6-MP på första dagen efter fullföljd kraniell bestrålning.) Metotrexat (20 mg/m^2/vecka, PO): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 6-12	VCR (1.5 mg/m^2/dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dagar 1–56 Metotrexat (20 mg/m^2/vecka, PO): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocyte colony stimulating factor, VP-16 = etoposid, MTX = metotrexat, IV = intravenös, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = oral, IM = intramuskulär, ARA-C = cytarabin, CPM = cyclofosfoamid, VCR = vinkristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginas, PEG-ASP = PEG asparaginas, MESNA= 2-merkaptoetan sulfonat natrium, iii= eller tills MTX nivå är < 0,1 µM, q6tim = var 6:e timme, Gy= Gray

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

Recidiverande/refraktära Ph+ALL: När imatinib användes som monoterapi för patienter med recidiverande/refraktär Ph+ALL, ledde det till en frekvens på 30 % för hematologiskt svar (9 % fullständig) och en frekvens på 23 % för betydande cytogenetiskt svar för 53 av de 411 patienter som var utvärderbara för svar. (Obs! Av de 411 patienterna behandlades 353 i ett utvidgat accessprogram utan insamlande av primära svarsdata). Mediantiden till progression i den totala populationen på 411 patienter med recidiverande/refraktär Ph+ALL varierade mellan 2,6 och 3,1 månader. Mediantiden för totalöverlevnad var mellan 4,9 och 9 månader för de 401 utvärderbara patienterna. Data var likartade vid reanalys av enbart patienter vid ålder 55 år eller äldre.

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisa en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen multicenter-, fas-II, klinisk studie (studie B2225) utfördes där imatinib testades på olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar sammankopplade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. Denna studie inkluderade 7 patienter med MDS/MPD, som behandlades med imatinib 400 mg dagligen. Tre patienter uppvisade ett fullständigt hematologiskt svar (FHS) och en patient hade ett partiellt hematologiskt svar (PHS). Vid tiden för

originalanalysen utvecklade tre av fyra patienter med klarlagt rearrangemang av PDGFR-genen ett hematologiskt svar (2 FHS och 1 PHS). Åldern på dessa patienter varierade från 20 till 72 år.

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

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

Det finns inga kliniska studier hos barnpatienter med MDS/MPD. Fem (5) patienter med MDS/MPD associerat med rearrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i 4 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 3 månader till 4 år och imatinib gavs i en dos om 50 mg dagligen eller doser från 92,5 till 340 mg/m^2 dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, cytogenetiskt svar och/eller kliniskt svar.

<u>Kliniska studier vid HES/CEL</u>
En öppen, multicenter, fas-II klinisk studie (studie B2225) som testade imatinib hos olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar förknippade med Abl, Kit eller PDGFR-protein- tyrosinkinaser genomfördes. I denna studie behandlades 14 patienter med HES/CEL med 100 mg till 1 000 mg imatinib dagligen. Ytterligare 162 patienter med HES/CEL, rapporterade i 35 publicerade fallrapporter och fallserier erhöll imatinib i doser om 75 mg till 800 mg dagligen. Cytogenetiska abnormiteter utvärderades hos 117 av den totala populationen om 176 patienter. Hos 61 av dessa 117 patienter identifierades FIP1L1-PDGFRα-fusionskinas. Ytterligare fyra patienter med HES var positiva för FIP1L1-PDGFRα-fusionskinas i 3 andra publicerade rapporter. Alla 65 patienter som var positiva för FIP1L1-PDGFRα-fusionskinas uppnådde ett fullständigt hematologiskt svar (FHS) som bibehölls i månader (intervall från 1+ till 44+ månader uteslutna vid datum för rapportering). Som rapporterats i en nyligen utgiven publikation, uppnådde 21 av dessa 65 patienter en fullständig cytogenetisk remission med en medianuppföljning på 28 månader (intervall 13–67 månader). Åldern på dessa patienter varierade från 25 till 72 år. Dessutom rapporterade prövarna i fallrapporterna om förbättringar i symtomatologi och andra abnorma organdysfunktioner. Förbättringar i organsystemen rapporterades för hjärta, nervsystemet, hud/subkutan vävnad, andningsvägar/bröstkorg/mediastinum/muskuloskeletala systemet/bindväv/blodkärl och magtarmkanalen.

Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med HES/CEL. Tre (3) patienter med HES/CEL associerat med rearrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i 3 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 2 till 16 år och imatinib gavs i en dos om 300 mg/m^2 dagligen och doser från 200 till 400 mg dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, fullständigt cytogenetiskt svar och/eller fullständigt molekylärt svar.

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

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

Tabell 6 Bästa tumörsvaren i studie STIB2222 (GIST)

Bästa svar	Alla doser (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Fullständigt svar	1(0,7)
Partiellt svar	98 (66,7)
Stabil sjukdom	23 (15,6)
Progressiv sjukdom	18 (12,2)
Inte mätbart	5 (3,4)
Okänt	2 (1,4)

Det var ingen skillnad i svarsfrekvens mellan de båda dosgrupperna. Ett betydande antal patienter som hade en stabil sjukdom vid tiden för interimsanalysen uppnådde partiellt svar vid längre behandling (medianuppföljning 31 månader). Mediantiden till svar var 13 veckor (95 % KI 12–23). Mediantiden till behandlingssvikt hos de som svarat var 122 veckor (95 % KI 106–147), medan den för patientpopulationen i stort var 84 veckor (95 % KI 71–109). Totala medianöverlevnaden har inte nåtts. Uppskattad överlevnad efter 36 månaders uppföljning enligt Kaplan-Meier är 68 %.

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

Kliniska studier vid adjuvant GIST
Imatinib studerades som adjuvant terapi i en multicenter-, dubbelblind, långtids-, placebokontrollerad fas III-studie (Z9001) omfattande 773 patienter. Dessa patienters var i åldern 18–91 år. Patienter som hade en histologisk diagnos av primär GIST som uttryckte Kit-protein vid immunokemi och en tumörstorlek ≥ 3 cm i maximal dimension, med radikal resektion av primär GIST inom 14–70 dagar före registrering inkluderades. Efter resektion av primär GIST randomiserades patienterna till en av de två armarna: imatinib 400 mg/dag eller motsvarande placebo under ett år.

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

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

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

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

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

* Hel uppföljningsperiod; NE – Not estimable (Går ej att uppskatta)

En andra multicenter-, öppen fas III-studie (SSG XVIII/AIO) jämförde 12 månaders behandling mot 36 månaders behandling med imatinib 400 mg/dag hos patienter efter kirurgisk resektion av GIST och en av följande: tumördiameter > 5 cm och mitosantal > 5/50 high power fields (HPF); eller tumördiameter > 10 cm och oavsett mitosantal eller oavsett tumörstorlek med mitosantal > 10/50 HPF eller tumörer som brustit in i bukhålan. Sammanlagt 397 patienter hade samtyckt och randomiserats till studien (199 patienter i 12-månadersarmen och 198 patienter i 36-månadersarmen), medianåldern var 61 år (intervall 22 till 84 år). Mediantiden för uppföljning var 54 månader (från randomiseringsdatum till sista data) med totalt 83 månader mellan randomisering av första patient till avbrytande.

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

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

Dessutom förlängde 36 månaders behandling med imatinib signifikant den totala överlevnaden (TÖ) jämfört med 12 månaders behandling med imatinib (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (tabell 8, figur 2).

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

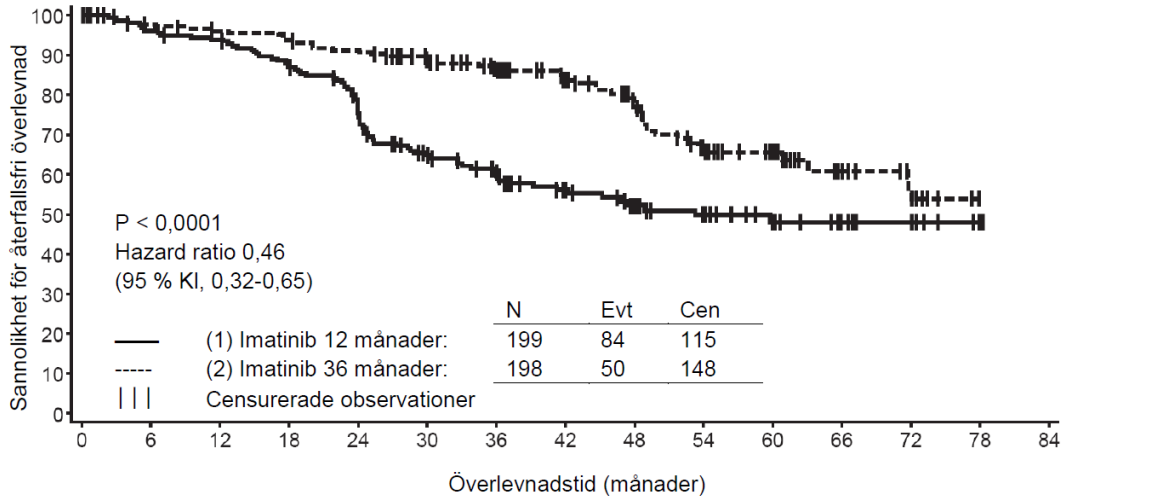
Totala antalet dödsfall var 25 för behandlingsarmen på 12 månader och 12 för behandlingsarmen på 36 månader.

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

Tabell 8 12 månaders och 36 månaders behandling med imatinib (studie SSGXVIII/AIO)

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

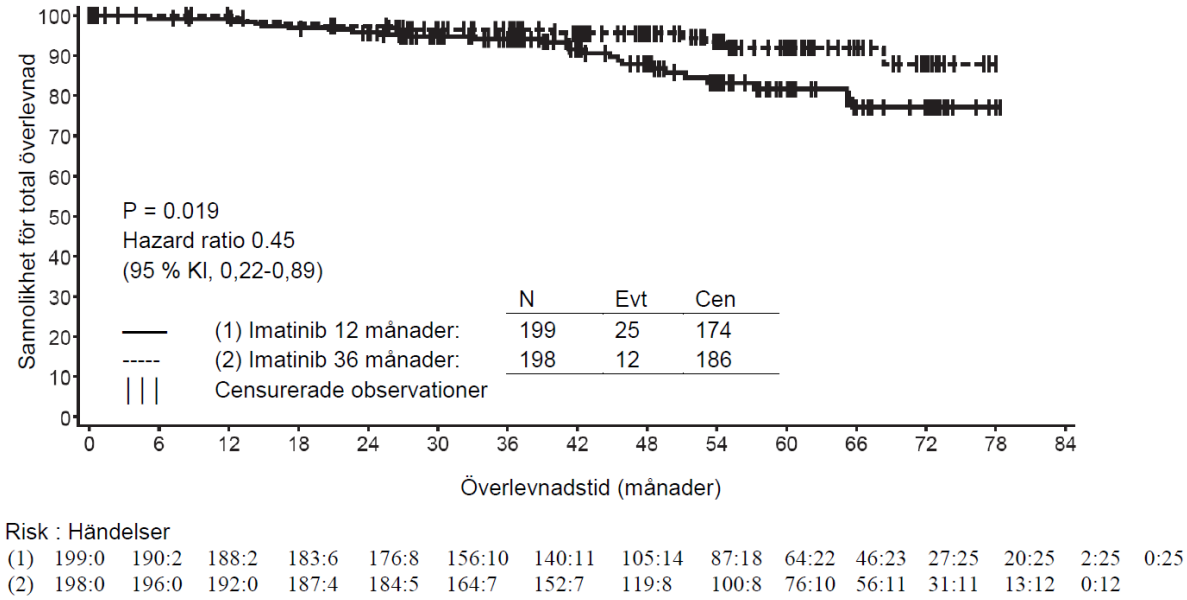
Figur 1 Kaplan-Meier-skattning för endpoint primär återfallsfri överlevnad (ITT-population)



Risk : Händelser

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

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



Risk : Händelser

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

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

Kliniska studier vid DFSP

En fas II, öppen, multicenter klinisk studie (studie B2225) utfördes på 12 patienter med DFSP som behandlades med imatinib 800 mg dagligen. Åldrarna hos DFSP-patienterna sträckte sig från 23 till 75 år; DFSP var metastatisk, lokalt återkommande efter initial resektiv kirurgi och bedömd ej vara mottaglig för ytterligare resektiv kirurgi vid tidpunkten för inträde i studien. Primärt kännetecken för effekt baserades på objektiv svarsfrekvens. Av de 12 enrollerade patienterna svarade 9, en fullständigt och 8 partiellt. Tre av de partiellt svarande blev senare sjukdomsfria genom kirurgi. Behandlingstiden i studie B2225 var i median 6,2 månader, med 24,3 månader som maximal tid. Ytterligare 6 DFSP- patienter som behandlades med imatinib rapporterades i 5 publicerade fallrapporter, deras åldrar sträckte sig från 18 månader till 49 år. De vuxna patienterna som rapporterats i den publicerade litteraturen behandlades med antingen 400 mg (4 fall) eller 800 mg (1 fall) imatinib dagligen. Fem (5) patienter svarade, 3 patienter fullständigt och 2 partiellt. Mediantiden för behandling i den publicerade litteraturen sträckte sig mellan 4 veckor och mer än 20 månader. Translokation t(17:22)[q22:q13], eller dess genprodukt, förekom hos nästan alla patienter som svarade på imatinib- behandling.

Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med DFSP. Fem (5) patienter med rearrangemang av DFSP och PDGFR-generna har rapporterats i 3 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från nyfödda till 14 år och imatinib gavs i en dos om 50 mg dagligen eller doser från 400 till 520 mg/m^2 dagligen. Alla patienter uppnådde partiellt och/eller fullständigt svar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats i dosintervallet 25 till 1 000 mg. Den farmakokinetiska profilen i plasma analyserades dag 1 och antingen dag 7 eller dag 28, då den genomsnittliga plasmakoncentrationen hade nått steady state.

Absorption

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för kapselberedningen var 98 %. Det var hög variabilitet mellan patienter för AUC-värden i plasma för imatinib efter en peroral dos. När dosen ges tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll reduceras absorptionen för imatinib obetydligt (11 % minskning i C_{max} och förlängning av t_{max} med 1,5 timmar), med en liten minskning av AUC (7,4 %) jämfört med under fasta. Effekten av tidigare gastrointestinal kirurgi på läkemedelsabsorption har inte undersökts.

Distribution
Vid kliniskt relevanta koncentrationer av imatinib är bindningen till plasmaproteiner cirka 95 % på basis av försök *in vitro*, huvudsakligen till albumin och orosomukoid och med liten bindning till lipoprotein.

Metabolism
Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten hos människa är det N-demetylerade piperazinderivatet, som uppvisar en liknande effekt *in vitro* som modersubstansen. Plasma-AUC för denna metabolit är bara 16 % av AUC för imatinib. Plasmaproteinbindningen av den N-demetylerade metaboliten liknar den för modersubstansen.

Imatinib och N-demetylmetaboliten svarade tillsammans för cirka 65 % av den cirkulerande radioaktiviteten ($AUC_{(0\text{-}48\ tim)}$). Den resterande cirkulerande radioaktiviteten utgjordes av ett antal smärre metaboliter.

Resultaten *in vitro* visade att CYP3A4 var det huvudsakliga humana P450-enzymet som katalyserar biotransformeringen av imatinib. Av ett antal tänkbara läkemedel (paracetamol, aciklovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroxiurea, norfloxacin, penicillin V) var det endast erytromycin (IC_{50} 50 µmol/l) och flukonazol (IC_{50} 118 µmol/l) som uppvisade en hämning av imatinibmetabolismen som kunde vara kliniskt relevant.

Imatinib visades *in vitro* vara en kompetitiv hämmare av substratmarkörer för CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4/5. K_i-värden i humana levermikrosomer var 27, 7,5 respektive 7,9 µmol/l. Maximala plasmakoncentrationsvärden av imatinib hos patienter är 2–4 µmol/l. Följaktligen är en hämning av CYP2D6- och/eller CYP3A4/5-medierad metabolism möjlig av samtidigt givna läkemedel. Imatinib interfererade inte med biotransformeringen av 5-fluorouracil, men det hämmade paklitaxels metabolism, som ett resultat av en kompetitiv hämning av CYP2C8 (K_i = 34,7 µM). Detta K_i-värde är mycket högre än de förväntade plasmanivåerna av imatinib hos patienter. Följaktligen förväntas ingen interaktion vid samtidig administrering av 5-fluorouracil eller paklitaxel och imatinib.

Eliminering
Baserat på återvinningen av substans(er) efter en peroralt tillfört ^{14}C-märkt dos av imatinib, återfanns cirka 81 % av dosen inom 7 dagar, dels i faeces (68 % av dosen), dels i urinen (13 % av dosen). Oförändrat imatinib utgjorde 25 % av dosen (5 % i urin, 20 % i faeces), och övrigt är metaboliter.

Farmakokinetik i plasma
Hos friska frivilliga och efter peroral tillförsel var $t_{½}$ ungefär 18 timmar, vilket indikerar att dosering en gång dagligen är lämplig. Ökningen av genomsnittlig AUC med ökande dos var linjär och dosproportionerlig i intervallet 25–1 000 mg imatinib efter peroral tillförsel. Imatinibs kinetiska egenskaper ändrades inte vid upprepad dosering och ackumulationen var en faktor 1,5–2,5 vid steady state och dosering en gång dagligen.

Farmakokinetik hos GIST-patienter
Hos patienter med GIST var exponeringen vid steady state 1,5 gånger högre än den som observerats hos KML-patienter vid samma dos (400 mg dagligen). Baserat på preliminär populationsfarmakokinetisk analys av GIST-patienter var det tre variabler (albumin, antalet vita blodkroppar och bilirubin) som befanns ha ett statistiskt signifikant samband med farmakokinetiken för imatinib. Minskade värden av albumin orsakade en minskad clearance (CL/f). Större antal vita blodkroppar ledde till en minskning av CL/f. Dessa samband är emellertid inte tillräckligt uttalade för

att kräva en dosjustering. Hos denna patientpopulation kan förekomsten av levermetastaser möjligen leda till leverinsufficiens och minskad metabolism.

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

Farmakokinetik hos barn
Liksom hos vuxna patienter, absorberades imatinib snabbt efter oral administrering hos pediatriska patienter i både fas I- och fas II-studier. Dosering till barn med 260 respektive 340 mg/m^2/dag uppnådde liknande exponering som doser om 400 mg respektive 600 mg till vuxna patienter. Jämförelsen av $AUC_{(0-24)}$ vid dag 8 och dag 1 vid dosnivån 340 mg/m^2/dag uppdagade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

Baserat på en farmakokinetisk analys i en sammanslagen population av pediatriska patienter med hematologiska rubbningar (KML, Ph+ALL, eller andra hematologiska rubbningar som behandlats med imatinib), ökar clearance av imatinib med ökad kroppsyta (BSA). Efter korrigering av BSA effekten, så hade inte annan demografi såsom ålder, kroppsvikt och body mass index kliniskt signifikanta effekter på exponeringen av imatinib. Analysen bekräftar att exponeringen av imatinib hos pediatriska patienter som fick 260 mg/m^2 en gång dagligen (överskred ej 400 mg en gång dagligen) eller 340 mg/m^2 en gång dagligen (överskred ej 600 mg en gång dagligen) var likt de hos vuxna patienter som fick imatinib 400 mg eller 600 mg en gång dagligen.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Njurtoxicitet observerades hos apor som behandlats i 2 veckor, med fokal mineralisering och utvidgning av njurtubuli och tubulär nefros. Ökat urea (BUN) och kreatinin observerades hos flera av dessa djur. Hos råtta observerades hyperplasi av epitelet i njurpapillen och i urinblåsan vid doser ≥ 6 mg/kg i 13-veckorsstudien, utan några förändringar i serum- eller urinparametrar. En ökad frekvens av opportunistiska infektioner observerades vid kronisk behandling med imatinib.

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

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

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

I en oral, pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor, noterades en röd vaginal flytning hos gruppen med 45 mg/kg/dag på endera dräktighetsdag 14 eller 15. Vid samma dos, ökade antalet dödfödda ungar liksom de som avled mellan postpartumdag 0 och 4. Hos F_1-avkomman, vid samma dosnivå, minskade medelkroppsvikten från födsel till avlivning och antalet kullar som uppnådde kriterier för preputial separering minskade något. F_1-fertilitet påverkades inte, medan ett ökat antal resorptioner och ett ökat antal levande foster noterades med 45 mg/kg/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för både moderdjurens och F_1-generationen var 15 mg/kg/dag (en fjärdedel av den maximala dosen till människa om 800 mg).

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

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

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

Papillom/karcinom i preputiala och klitorala körtlar noterades från 30 mg/kg/dag och uppåt, vilket utgör ungefär 0,5 respektive 0,3 gånger den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid

400 mg/dag respektive 800 mg/dag och 0,4 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m^2/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Njuradenom/karcinom, urinblåse- och urinrörspapillom, tunntarmsadenokarcinom, bisköldkörteladenom, benigna och maligna medullära tumörer i binjurar och papillom/karcinom i icke-glandulär magsäck noterades vid 60 mg/kg/dag, vilket utgör ungefär 1,7 eller 1 gång den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag, och 1,2 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m^2/dag. Nivån för ingen observerad effect (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

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

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

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon (Type A)
Hypromellos
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Tabletthölje:
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)
Makrogol 4000
Talk
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Imatinib Sandoz 100 mg: Förvaras vid högst 30 °C.
Imatinib Sandoz 400 mg: Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i PVC/aluminium- eller PVC/PE/PVDC/aluminium-blister och införda i en kartong.

Förpackningsstorlekar:
PVC/aluminium-blister
Imatinib Sandoz 100 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 90 och 120 filmdragerade tabletter.
PVC/PE/PVDC/aluminium-blister
Imatinib Sandoz 100 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 90 och 120 filmdragerade tabletter.
Imatinib Sandoz 400 mg: 10, 30, 50, 60, 80 och 90 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 32715
400 mg: 32716

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08.01.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 14.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.12.2022