

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina) (*Imatinibum*).

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina) (*Imatinibum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 12,518 mg laktoosmonohüdraati.

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50,072 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Kõvakapslid suurusega „3”, oranži keha ja kaanega.

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Kõvakapslid suurusega „00”, karamellivärvi keha ja kaanega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib medac on näidustatud

- laste raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoom(BCR-ABL)positiivne (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga laste ravis, kui ravi alfa-interferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleeratsioonifaasis;
- Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga laste ja täiskasvanud patsientide raviks, kui haigus on blastses kriisis;
- koos kemoterapiaga täiskasvanud patsientide ja lapspatsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL);
- monoterapiana täiskasvanud patsientidel, kellel on retsiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL;
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD);
- kaugelearenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL) FIP1L1-PDGFR α ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks;
- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks

ja täiskasvanud patsientidel retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

400 mg ja suuremate annuste (vt annustamissoovitusi allpool) manustamiseks on saadaval 400 mg (osadeks mittejaotatavad) kapslid.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalse ärrituse nähte. Annused 400 mg ja 600 mg tuleks manustada üks kord päevas, ning annus 800 mg tuleks manustada 400 mg kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul.

Patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama (nt lapsed), võib kapsli sisu lahustada klaasis gaseerimata mineraalvees või õunamahlas.

Annustamine täiskasvanutele KML korral

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

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

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

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja aktseleratsioonifaasis KML korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Aktseleratsioonifaas on faas kroonilise faasi ja blastse kriisi tekkimise vahel; seda loetakse ravi suhtes tekkinud resistentsuse esmaseks avaldumiseks. Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul pediaatrilistel patsientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Ööpäevase annuse $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ suurendamine kuni annuseni $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (mitte ületada annust 800 mg) võib kaaluda, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava

hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatiniibi soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Ravi kõik etapid peavad toimuma selle haiguse ravile spetsialiseerunud hematoloogide järelevalve all.

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteeraapia imatiniibiga annuses 600 mg/ööpäevas kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine lastele Ph+ ALL-i korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta kehapindala (mg/m²). Ph+ ALL-i korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m² ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

Annustamine täiskasvanutele MDS/MPD korral

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

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

Annustamine täiskasvanutele HES/KEL-i korral

HES/KEL-i puhul on imatiniibi soovitatav ööpäevane annus patsientidel 100 mg.

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine täiskasvanutele PDFS korral

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

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel kõikide näidustuste puhul täiskasvanutel ja lastel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

Bilirubiini taseme tõusul > 3 korda üle normi ülemise piiri (*institutional upper limit of normal*, IULN) või maksa transaminaaside aktiivsuse tõusul > 5 korda üle IULNi, tuleb imatiniibravi peatada niikauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULNi. Ravi imatiniibiga võib seejärel jätkata madalama ööpäevase annusega.

Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600 mg-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel 340 mg-lt annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

Näidustus	Neutropeenia ja trombotsütopeenia toksilisus	Annuse muutmine
HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).
KML krooniline faas, MDS/MPD (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb taas $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibravi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniibravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb taas $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibravi vähendatud annusega 260 mg/m ² .
KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis ning Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 400 mg. 3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg. 4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniibravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenia on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenia ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 260 mg/m ² . 3. Kui tsütopeenia kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m ² . 4. Kui tsütopeenia kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniibravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m ² .

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

Patsientide erirühmad

Kasutamine lastel: Kasutamise kogemus alla 2-aastastel KML-iga lastel ja alla 1 aasta vanustel lastel Ph+ ALL-i korral puudub (vt lõik 5.1). Imatinib medac'i kasutamise kogemus lastel MDS/MPD ja PDFS-i korral on väga vähene. Kasutamise kogemus lastel ja noorukitel HES/KEL-i korral puudub.

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

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

Maksapuudulikkuse klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

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

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

Manustamisviis

Ettenähtud annus tuleb manustada suu kaudu söögi ajal ja suure klaasitäie veega, et vähendada seedetrakti ärrituste riski. 400 mg või 600 mg annused tuleb manustada üks kord päevas, ning ööpäevane annus 800 mg tuleb manustada 400 mg kaks korda päevas, hommikul ja õhtul.

Patsientidele, kes ei saa õhukese polümeerikattega tablette alla neelata, võib tabletid lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ainega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Hüpotüreoidism

Kliinilisi hüpotüreoidismi juhtusid on kirjeldatud türeoidiektoomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniibravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (türeotropiini) sisaldust.

Hepatotoksilisus

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

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mille tõttu tekkis maksasiirdamise vajadus või patsient suri. Enne imatiniibi-ravi alustamist tuleb patsienti uurida HBV-infektsiooni suhtes. Patsientidel, kellel leitakse positiivsed B-hepatiidi seroloogilised markerid (sh aktiivse haigusega patsiendid), tuleb enne ravi alustamist konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Patsientidel, kellel HBV-infektsiooni uuring on ravi ajal positiivne, tuleb samuti konsulteerida maksahaiguste ning B-hepatiidi ravi spetsialistidega. Imatiniibi ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Vedelikupeetus

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

Südamehaigusega patsiendid

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

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

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

Seedetrakti verejooks

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-uuringus täheldati nii seedetrakti verejookse kui ka kasvajasisesid verejookse (vt lõik 4.8). Olemasolevate andmete põhjal ei ole kindlaks tehtud soodustavaid tegureid (näiteks kasvaja suurus, kasvaja paiknemine, koagulatsioonihäired), mille järgi saaks eristada GIST-patsiente, kellel on suurem risk ükskõik kumba tüüpi verejooksu tekkeks. Et suurenenud vaskulariseerumine ja kalduvus veritsusele on GIST-ile ja selle kliinilisele kulule iseloomulik, tuleb kõigi patsientide puhul rakendada standardseid meetmeid ja protseduure verejooksude jälgimiseks ning raviks.

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

Tuumorilahustussündroom

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

Laboratoorsed analüüsid

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

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

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

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

Lapsed

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

Laktoos

Imatinib medac sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

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

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni

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

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni imatiniib võib mõjutada

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

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

In vitro pärsib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda päevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23 % (90 %CI [1,16–1,30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohandamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik CYP2D6 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline laius nagu metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleks imatiniibi kasutamisel kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni K_i väärtusega 58,5 mikromooli/l. Imatiniib 400 mg ja paratsetamool 1000 mg manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* täheldatud. Imatiniibi ja paratsetamooli kõrgemaid annuseid ei ole uuritud. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik suurte annustega paratsetamooli ja imatiniibi koos kasutamisel.

Türeoidktoomia läbinud patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, võib samaaegsel imatiniibi kasutamisel levotüroksiini ekspositsioon plasmas väheneda (vt lõik 4.4). Selle täheldatud koostoime mehhanism ei ole praeguseks selge. Seetõttu peab olema türeoidktoomia läbinud patsientidele levotüroksiini ja imatiniibi manustamisel ettevaatlik.

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

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei esinenud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Uuringuid patsientidel, kes on saanud imatiniibi, ja selle mõju kohta fertiilsusele ja gametogeneesile ei ole läbi viidud. Imatiniibi kasutavad patsiendid, kes on mures oma fertiilsuse pärast, peaksid konsulteerima oma arstiga (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaugelearenenud faasis pahaloomuliste kasvajatega patsientidel võib esineda mitu kaasuvat haigusseisundit, mis teeb kõrvaltoimete põhjuslikkuse hindamise raskeks erinevate sümptomite tõttu, mis on seotud põhihaiguse, selle progresseerumise ja paljude ravimite samaaegse manustamisega.

KML-i kliinilistes uuringutes lõpetati uuritava ravimi manustamine raviga seotud kõrvaltoimete tõttu 2,4 % värskest diagnoositud patsientidel, 4 % hilises kroonilises staadiumis patsientidel, kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4 % aktseleeratsioonifaasis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist ja 5 % blastses kriisis patsientidel pärast interferoonravi ebaõnnestumist. GIST-i puhul lõpetati uuringuravimi manustamine imatiniibiga seotud kõrvaltoimete tõttu 4 % patsientidest. Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul patsientidel sarnased kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML-patsientidel võrreldes GIST-patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud haiguse eripärast. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST-uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5 %) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesid verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksud võisid pärineda seedetraktis paiknevatest kasvajatest (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla rasked ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) raviga seotud kõrvaltoimed olid kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate meetmetega või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL-iga patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoterapia annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi ohutusala andmebaas on piiratud, on lastel esinenud kõrvaltoimed sarnased teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL-i korral. Ohutusala andmebaas Ph+ ALL-iga laste kohta on väga piiratud, kuid uusi ohutusprobleeme laste puhul ei ole leitud.

Mitmesuguseid kõrvaltoimeid nagu pleuraefusioon, astsiit, kopsuturse ja kiire kaalutõus koos või ilma pindmiste turseteta, võib üheskoos kirjeldada kui „vedelikupeetust“. Neid reaktsioone saab tavaliselt ravida imatiniibi ajutise ärajätmisega ja diureetikumidega ning muu toetava raviga. Siiski võivad mõned nimetatud juhtudest olla rasked või eluohtlikud ning mitmed blastse kriisiga patsiendid surid pleuraefusiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga.

Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusalseid leide.

Kõrvaltoimete tabel

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, sagedasemad eespool.

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüngiit, kopsupõletik ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopenia, luuüdi depressioon, eosinofilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfaemia, isu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia
<i>Harv:</i>	Hüperkaleemia, hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage:</i>	Unetus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Depressioon, libiido langus, ärevus
<i>Harv:</i>	Segasus
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Peavalu ²
<i>Sage:</i>	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
<i>Harv:</i>	Kõrgenenud koljusisene rõhk, krambid, nägemisnärvide neuriit
<i>Teadmata:</i>	Ajuturse*
Silma kahjustused	
<i>Sage:</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, ähmane nägemine
<i>Aeg-ajalt:</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakoopa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
<i>Harv:</i>	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
<i>Teadmata:</i>	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südamepaispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv:</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata:</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*
Vaskulaarsed häired⁴	
<i>Sage:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse

	häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pleuraefusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüingiit
<i>Harv:</i>	Pleuraalne valu, kopsufibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata:</i>	Äge hingamispuudulikkus ¹¹ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage:</i>	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
<i>Sage:</i>	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
<i>Aeg-ajalt:</i>	Stomatiit, suu limaskestast haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keiliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv:</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<i>Teadmata:</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao <i>antrumi</i> piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage:</i>	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
<i>Harv:</i>	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
<i>Sage:</i>	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
<i>Aeg-ajalt:</i>	Pustuloosne lööve, muljumine, suurenenud higistamine, urtikaaria, ekhümoos, verevalumite tekkimise sagenemine, hüpotrihhoos, naha hüpopigmentatsioon, eksfoliativne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv:</i>	Äge febriline neutrofiilne dermatoos (Sweet'i sündroom), küünte värvuse muutus, angioödem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevens-Johnson'i sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata:</i>	Palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihen* toksiline epidermaalne nekroolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihas-skeleti valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu ¹⁰
<i>Sage:</i>	Liigeste tursed
<i>Aeg-ajalt:</i>	Liigeste ja lihaste jäikus
<i>Harv:</i>	Lihasnõrkus, artriit, rabdomolüüs/müopaatia
<i>Teadmata:</i>	Avaskulaarne luunekroos/puusaluu nekroos*, kasvupeetus lastel*
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu neerude piirkonnas, hematuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata:</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt:</i>	Günekomastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus

<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

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

- 1) Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML-patsientidel ja GIST-patsientidel. Transformeerunud KML on haiguse staadium pärast selle progresseerumist kroonilisest faasist aktseleeratsioonifaasi või blastesse kriisi.
- 2) Peavalu oli kõige sagedasem GIST-patsientidel.
- 3) Patsiendiaasta kohta täheldati südame häireid, sh südamepaispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML-patsientidel kui kroonilise KML-patsientidel.
- 4) Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST-patsientidel ning verejooks (hematoom, hemorraagia) oli kõige sagedam GIST- ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.
- 5) Pleuraefusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML-patsientidel.
- 6 + 7) Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST-patsientidel.
- 8) Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.
- 9) Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.
- 10) Lihas-skeleti valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML-patsientidel kui GIST-patsientidel.
- 11) Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kauglearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

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

Kõrvalekalded laboratoorses analüüsid

Hematoloogia

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

KML korral täheldati lastel kõige sagedamini III või IV astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat,

trombotsütopeeniat ja aneemiat. Tavaliselt esinesid need esimeste ravikuude jooksul.

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

Biokeemia

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on vähene. Spontaanselt ja kirjanduses on teatatud üksikutest imatiniibi üleannustamise juhtudest.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Üldiselt oli nende juhtude puhul kirjeldatud lõpptulemus „paranenud” või „tervenenud”. Erinevate annusevahemike puhul kirjeldatud nähud on järgmised:

Täiskasvanud

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

1800 mg kuni 3200 mg (kuni 3200 mg ööpäevas 6 päeva jooksul): nõrkus, lihasvalu, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, bilirubiinisalduse suurenemine, seedetrakti valu.

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

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

Lapsed

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

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: proteiini kinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01XE01

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Imatiniib on proteiini kinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. Aine pärsib valikuliselt proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinevad Philadelphia kromosoom-positiivsetelt KML- ja ALL-patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvujarakke kasutavatel *in vivo* loomudelitel avaldab aine kasvujavastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidel pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri, tüviraku faktori (SCF) ja c-Kit retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGFi ja SCFi vahendusel toimuvaid rakulisi protsesse. Erinevate partnerproteiinide liitumise tagajärjel toimuv PDGF retseptori või Abl proteiini türosiinkinaasi konstitutiivne aktivatsioon või PDGF konstitutiivne produktsioon on seotud MDS/MPD, HES/KEL-i ja PDFS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

Kliinilised KML uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Ei ole tehtud kontrollrühmaga uuringuid, mis näitaksid kliinilist kasu, nagu haigusega seotud sümptomite või elulemuse paranemist.

Suur rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring viidi läbi patsientidel, kellel oli Philadelphia kromosoom-positiivne (Ph+) KML haiguse blastse kriisi faasis. Kliinilises uuringus olid 38 % patsientidest 60-aastased või vanemad ja 12 % patsientidest olid 70-aastased või vanemad.

Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

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

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogilise vastuse saavutamine, mis väljendus kas täieliku hematoloogilise vastusena, leukeemia tunnuste puudumisena (st blastid kadunud luuüdist ja verest, kuid ilma täieliku perifeerse vere normaliseerumiseta nagu täieliku reaktsiooni puhul) või KML kroonilise faasi taastumisena. Selles uuringus saavutasid 31 % patsientidest hematoloogilise vastuse (36 % eelnevalt ravimata patsientidest ja 22 % eelnevalt ravitud patsientidest). Ravivastus esines sagedamini patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33 %) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Praegu hinnatakse elulemuse mediaaniks 7,7 ja 4,7 kuud vastavalt eelnevalt ravimata patsientidel ja ravitud patsientidel.

Tabel 2 Reaktsioon KML uuringus täiskasvanutel

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n = 260)
	Patsientide % (CI95 %)
Hematoloogiline ravivastus ¹	31 % (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	8 %
Leukeemia tunnuste puudumine	5 %
Kroonilise staadiumi taastumine	18 %
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ²	15 % (11,2...20,4)
Täielik (Kinnitatud ³) [95% CI]	7 % (2 %) [0,6...4,4]
Osaline	8 %
<p>¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnitatakse pärast ≥ 4 nädalat): <u>Täielik hematoloogiline ravivastus:</u> Uuringus 0102 [absoluutne neutrofiilide arv ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombotsüüte ≥ 100 x 10⁹/l, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste < 5 % ja puudub ekstramedullaarne haaratus] <u>Leukeemia tunnuste puudumine:</u> Samad kriteeriumid nagu täieliku hematoloogilise ravivastuse korral, kuid neutrofiilide absoluutarv ≥ 1 x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥ 20 x 10⁹/l. <u>Kroonilise staadiumi taastumine:</u> Luuüdis ja perifeerses veres blaste < 15 %, blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres < 30 %, perifeerses veres basofiile < 20 %, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskohtad, välja arvatud põrnas ja maksas. ² Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: Oluline vastus hõlmab nii täieliku kui osalise vastuse: täielik (0 % Ph+ metafaase), osaline (1...35 %) ³ Täielik tsütogeneetiline ravivastus kinnitatud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut.</p>	

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

Pediaatrilised patsiendid. Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 pediaatrilist patsienti vanuses alla 18 aasta, kellel esines kas kroonilises staadiumis KML (n = 11) või blastses kriisis KML või Ph+ äge leukeemia (n = 15). Kõiki patsiente oli varem olulisel määral ravitud – 46 % patsientidest oli tehtud eelnev luuüdi siirdamine ja 73 % olid saanud eelnevat kemoterapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti imatiniibi annustega 260 mg/m²/ööpäevas (n = 5), 340 mg/m²/ööpäevas (n = 9), 440 mg/m²/ööpäevas (n = 7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n = 5). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44 %) ja kolm (33 %) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse; oluline tsütogeneetiline ravivastus esines seega 77 % patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase kroonilises faasis KML diagnoosiga last, kes varem ei olnud saanud ravi. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma katkestusteta, kui ei olnud vajalik annuse vähendamine toksilisuse tõttu.

Imatiniibravi tulemusel tekkis äsjase KML diagnoosiga lapspatsientidel kiire ravivastus, pärast 8-nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78 % patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65 % juhtudest ka täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on võrreldav täiskasvanutel saadud tulemusega. Lisaks sellele täheldati olulist tsütogeneetilist ravivastust 81 % patsientidest, kellest 16 % saavutasid osalise tsütogeneetilise ravivastuse. Enamusel täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientidest tekkis see vahemikus 3 kuni 10 ravikuud, mediaan oli Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

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

Kliinilised Ph+ ALL uuringud

Äsja diagnoositud Ph+ ALL. Kontrollitud uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioonkemoterapiaga 55 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapiaga korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapiaga puhul (96,3 % vs. 50 %; $p = 0,0001$). Kui ravi imatiniibiga kasutati patsientidel, kes ei reageerinud üldse või reageerisid kemoterapiale vähesel määral, saavutasid 9 patsienti (81,8 %) 11-st täieliku hematoloogilise ravivastuse. See kliinilise efektiivsuse näitaja oli seotud BCR-ABL transkriptide ulatuslikuma vähenemisega imatiniibiga ravitud patsientidel kui kemoterapiaga grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi ($p = 0,02$). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoterapiat (tabel 3) ning 8. nädalal oli BCR-ABL transkriptide tase mõlemas grupis ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusvaba elulemuse või üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse ($p = 0,01$) kui haigusvaba elulemuse osas ($p = 0,02$).

Tulemused, mis saadi neljas mittekontrollitud kliinilises uuringus (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) osalenud 211 äsja diagnoositud Ph+ ALL-iga patsiendilt, olid kooskõlas ülalkirjeldatud tulemustega. Imatiniib kombinatsioonis induktsioonkemoterapiaga (tabel 3) viis täieliku hematoloogilise ravivastuse saavutamiseni 93 % (147/158) patsientidest ning olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 90 % (19/21) patsientidest. Täieliku molekulaarse ravivastuse saavutas 48 % (49/102). Haigusvaba elulemus ja üldine elulemus ületasid konstantselt ühe aasta ja olid kõrgemad varasema kontrollgrupi näitajatest (haigusvaba elulemus $p < 0,001$; üldine elulemus $p < 0,0001$) kahes uuringus (AJP01 ja AUS01).

Tabel 3 Kemoterapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekaalselt, päev 1
Remissiooni induktsioon	DEX 10 mg/m ² suu kaudu, päevadel 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., päevadel 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), päevadel 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22–25, 29–32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1–5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1–5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1–3, 15–16; VCR koguanus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8;

	prednisoon 60 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), päevadel 1–4; mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3–5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., päevadel 3–5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1
Induktsioonravi I	DEX 10 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–5; VCR 2 mg i.v., päevadel 6, 13, 20; daunorubitsiin 45 mg/m ² i.v., päevadel 6–7, 13–14
Induktsioonravi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), päevadel 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m ² suu kaudu, päevadel 26–46
Konsolidatsioonravi	DEX 10 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–5; vindesiin 3 mg/m ² i.v., päev 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), päev 1; etoposiid 250 mg/m ² i.v. (1 h) päevadel 4–5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päev 5
Uuring AJP01	
Induktsioonravi	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), päev 1; daunorubitsiin 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1–3; vinkristiin 1,3 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8, 15, 21; prednisoloon 60 mg/m ² /päevas suu kaudu
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteeraapia: kemoteeraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2-3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; prednisoloon 60 mg/m ² suu kaudu, päevadel 1–5
Uuring AUS01	
Induktsioon-konsolidatsioonravi	Hüper-CVAD skeem: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), päevadel 1–3; vinkristiin 2 mg i.v., päevadel 4, 11; doksorubitsiin 50 mg/m ² i.v. (24 h), päev 4; DEX 40 mg/päevas päevadel 1–4 ja 11–14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2–3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; prednisoloon 200 mg suu kaudu, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul
Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.	
Ara-C: tsütosiinarabinoosiid; CP: tsüklofosfamiid; DEX: deksametasoon; MTX: metotreksaat; 6-MP: 6-merkaptopuriin; VM26: teniposiid; VCR: vinkristiin; IDA: idarubitsiin; i.v.: intravenoosne	

Lapspatsiendid: uuringus I2301 (avatud mitmekeskuseline järjestikuste kohortidega mitterandomiseeritud III faasi uuring) osales kokku 93 Ph+ ALL-iga last, noorukit ja noort täiskasvanut (vanuses 1 kuni 22 aastat), kes said imatiniibi (340 mg/m² ööpäevas) kombinatsioonis intensiivse kemoteeraapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt,

kusjuures ravi kestus imatiniibiga oli kohortides järjest pikem ja imatiniibravi algus varajasem; 1. kohort sai kõige väiksema ja 5. kohort kõige suurema intensiivsusega imatiniibravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniibravi kestus päevades esimese kemoteeraapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoteeraapiaga ravi algfaasis parandas 5. kohordi patsientidel (n = 50) 4-aastast nähtudevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n = 120), kes said standardset kemoteeraapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,9 % vs. 31,6 %). 4 aasta eeldatav üldine elulemus 5. kohordi patsientide hulgas oli 83,6 % võrreldes 44,8 %-ga varasemas kontrollrühmas. 5. kohordis said 20 patsienti 50-st (40 %) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 4 Kemoteeraapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonirühm 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 1.–5. päeval Ifosfamiid (1,8 g/m ² ööpäevas, i.v.): 1.–5. päeval MESNA (360 mg/m ² /annus iga 3 tunni järel, x 8 annust ööpäevas, i.v.): 1.–5. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.–15. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse IT metotreksaat (vanusele kohandatud): AINULT 1. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 8., 15. päeval
Konsolidatsioonirühm 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, i.v.): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, i.v.; 15 mg/m ² i.v. või suu kaudu iga 6 tunni järel x 6 annust)iii: 2. ja 3. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. päeval ARA-C (3 g/m ² /annus iga 12 tunni järel x 4, i.v.): 2. ja 3. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 4.–13. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse
Reinduktsioonirühm 1 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 1., 8. ja 15. päeval DAUN (45 mg/m ² ööpäevas boolusena, i.v.): 1. ja 2. päeval CPM (250 mg/m ² /annus iga 12 tunni järel x 4 annust, i.v.): 3. ja 4. päeval PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , i.m.): 4. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.–14. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 15. päeval DEX (6 mg/m ² ööpäevas, PO): 1.–7. ja 15.–21. päeval
Intensiivrühm 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, i.v.): 1. ja 15. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, i.v.; 15 mg/m ² i.v. või suu kaudu iga 6 tunni järel x 6 annust)iii: 2., 3., 16. ja 17. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 22. päeval VP-16 (100 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval CPM (300 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval MESNA (150 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.–36. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , iga 12 tunni järel, i.v.): 43., 44. päeval L-ASP (6000 RÜ/m ² , i.m.): 44. päeval
Reinduktsioonirühm 2 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 1., 8. ja 15. päeval DAUN (45 mg/m ² ööpäevas boolusena, i.v.): 1. ja 2. päeval CPM (250 mg/m ² /annus iga 12 tunni järel x 4 annust, i.v.): 3. ja 4. päeval PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , i.m.): 4. päev G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.–14. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 15. päeval DEX (6 mg/m ² ööpäevas, PO): 1.–7. ja 15.–21. päeval

Intensiivrühm 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, i.v.): 1. ja 15. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, i.v.; 15 mg/m ² i.v. või PO iga 6 tunni järel x 6 annust)iii: 2., 3., 16. ja 17. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. ja 22. päeval VP-16 (100 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval CPM (300 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval MESNA (150 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 22.–26. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.–36. päeval või kuni neutrofiilide absoluutarv on > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , iga 12 tunni järel, i.v.): 43., 44. päeval L-ASP (6000 RÜ/m ² , i.m.): 44. päeval
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) 1.–4. tsükkel	MTX (5 g/m ² 24 tunni jooksul, i.v.): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, i.v.; 15 mg/m ² i.v. või PO iga 6 tunni järel x 6 annust)iii: 2. ja 3. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1., 29. päeval VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): 1., 29. päeval DEX (6 mg/m ² ööpäevas PO): 1.–5.; 29.–33. päeval 6-MP (75 mg/m ² ööpäevas, PO): 8.–28. päeval Metotreksaat (20 mg/m ² nädalas, PO): 8., 15., 22. päeval VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): 29.–33. päeval CPM (300 mg/m ² , i.v.): 29.–33. päeval MESNA i.v. 29.–33. päeval G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34.–43. päeval
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) 5. tsükkel	Kraniaalkiiritus (ainult 5. rühm) 12 Gy 8 fraktsioonina kõigil patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 1., 29. päeval DEX (6 mg/m ² ööpäevas, PO): 1.–5.; 29.–33. päeval 6-MP (75 mg/m ² ööpäevas, PO): 11.–56. päeval (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi 6.–10. päeval alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² nädalas, PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. päeval
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) 6.–12. tsükkel	VCR (1,5 mg/m ² ööpäevas, i.v.): 1., 29. päeval DEX (6 mg/m ² ööpäevas, PO): 1.–5.; 29.–33. päeval 6-MP (75 mg/m ² ööpäevas, PO): 1.–56. päeval Metotreksaat (20 mg/m ² nädalas, PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. päeval

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, i.v. = intravenoosne, s.c. = subkutaanne, IT = intratekaalne, PO = suukaudne, i.m. = intramuskulaarne, ARA-C = tsütaraabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubitsiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG asparaginaas, MESNA = 2-merkaptotaan naatriumsulfonaat, iii = või kuni MTX tase on < 0,1 µM, Gy = Grey

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

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

Kliinilised MDS/MPD uuringud

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

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

Lisaks sellele on 13 publikatsioonis teateid veel 24 MDS/MPD patsiendi kohta. Neist 21 patsienti said raviks 400 mg imatiniibi ööpäevas, ülejäänud 3 patsienti väiksemaid annuseid. Üheteistkümnelt patsiendil tuvastati PDGFR geneetiline rekombinatsioon, neist 9 saavutasid täieliku ja 1 osalise hematoloogilise ravivastuse. Nende patsientide vanus oli vahemikus 2...79 aastat. Hilisemates publikatsioonides on täiendavaid teateid, et üheteistkümnelt patsiendist 6 on jätkuvalt tsütogeneetilises remissioonis (vahemikus 32...38 kuud). Samas publikatsioonis on täiendavad andmed 12 MDS/MPD PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsiendi (5 patsienti uuringust B2225) pikaajastest jälgimisest. Need patsiendid said imatiniibi mediaanselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 60 kuud). Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood praegu 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liittranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis mediaanselt vastavalt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Üldiselt ilma geneetilise translokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

MDS/MPD-iga pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 4 publikatsioonis kirjeldati 5 MDS/MPD PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 3 kuud kuni 4 aastat ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 92,5 kuni 340 mg/m² ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, tsütogeneetiline ja/või kliiniline ravivastus.

HES/KEL-i kliinilised uuringud

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

HES/KEL-iga pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3 publikatsioonis kirjeldati 3 HES-i ja KEL-i PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Kliinilised PDFS uuringud

Ühes avatud mitmekeskeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (PDFS) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. PDFSga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaatilise, algse reseksiooni järel lokaalselt retsidiiveeruva PDFSga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli ravi kestuse mediaan 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat, keda raviti imatiniibiga. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) imatiniibi ööpäevas. Lapsele manustati 400 mg/m² ööpäevas, mida seejärel suurendati 520 mg-ni/m² ööpäevas. Viiel patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi kestuse mediaan vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil imatiniibiga ravivastuse saanutel.

PDFS-iga pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3 publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS-i ja PDGFR-i geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 20 vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/m² ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati osaline ja/või täielik ravivastus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imatiniibi farmakokineetika

Imatiniibi farmakokineetikat on hinnatud annusevahemikus 25...1000 mg. Ravimi farmakokineetilisi omadusi plasmas analüüsiti 1. päeval ning kas 7. või 28. päeval, kui oli saavutatud püsiv plasmakontsentratsioon.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

In vitro tulemused näitasid, et CYP3A4 on peamine inimese P450 ensüüm, mis katalüüsib imatiniibi biotransformatsiooni. Võimalike samaaegselt manustatavate ravimite hulgas (atsetaminofeen, atsükloviir, allopurinool, amfoteritsiin, tsütaraabiin, erütromütsiin, flukonasool, hüdroksüürea, norfloksatsiin, penitsilliin V) pärssisid ainult erütromütsiin (IC_{50} 50 μ M) ja flukonasool (IC_{50} 118 μ M) imatiniibi metabolismi kliiniliselt olulisel määral (vt lõik 4.5).

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

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

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

Populatsioonifarmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka pediaatrilistel patsientidel. Lastel andsid annused 260 ja 340 mg/m²/ööpäevas sama ekspositsiooni nagu vastavalt 400 mg ja 600 mg täiskasvanutel. AUC₍₀₋₂₄₎ võrdlus 8. ja 1. päeval annusega 340 mg/m²/ööpäevas näitas 1,7-kordset kumuleerumist korduva kord päevas annustamise järgselt.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) lapspatsientide kokkuvõtliku populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal suureneb imatiniibi kliirens vastavalt kehapindalale. Pärast kehapindalast tuleneva mõju suhtes korrigeerimist ei avaldanud teised demograafilised näitajad nagu vanus, kehakaal ja kehamassiindeks imatiniibi plasmakontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Analüüs kinnitas, et imatiniibi plasmakontsentratsioon lapspatsientide hulgas, kes said 260 mg/m² üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 400 mg üks kord ööpäevas) või 340 mg/m² üks kord ööpäevas (mitte rohkem kui 600 mg üks kord ööpäevas), oli sarnane kontsentratsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes said imatiniibi 400 mg või 600 mg üks kord ööpäevas.

Organpuudulikkus

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes ilmsesid olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi keskmine ekspositsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlemal liigil täheldati kergelt kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli-, triglütseriidide, üldvalgu- ning albumiinitaseme kergelt langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmses raske toksiline toime maksale, mis väljendus maksaensüümide aktiivsuse tõusu, hepatotsellulaarse nekroosi, sapiteede nekroosi ja sapiteede hüperplaasiana.

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

39-nädalases uuringus ahvidel ei tuvastatud mittetäheldatava kõrvaltoime taset (NOAEL) väikseima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes ligikaudu üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid nendel loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniib ei osutunud *in vitro* bakteri raku testi (Amesi test), *in vitro* imetaja raku testi (hiire lümfoom) ja *in vivo* roti mikrotooma testi põhjal genotoksiliseks. Imatiniib andis genotoksilisi toimeid *in vitro* imetaja raku testis (Hiina hamstri munasari) klastogeensuse osas (kromosoomi aberratsioon) metaboolse aktivatsiooni tingimustes kontsentratsioonil 125 mikrogrammi/ml. Kaks tootmisprotsessi vaheprodukti, mida leidub ka lõpptootes, osutusid Amesi testis mutageenseteks. Üks nimetatud vaheproduktidest andis positiivse tulemuse ka hiire lümfoomi testis.

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

Rottidel tehtud suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati punast tupevoolust kas 14. või 15. gestatsioonipäeval rühmas, mis sai ravimit 45 mg/kg/ööpäevas. Sama annuse kasutamisel suurenes surnult sündinud järglaste ja samuti 0...4. sünnijärgsel päeval surnud järglaste arv. F₁ järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes natuke. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) nii emasloomade kui F₁ põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast annusest 800 mg).

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

Rotipoegade arengu toksilisuse uuringus (10. kuni 70. päeval pärast sündi) uusi sihtorganeid ei leitud võrreldes täiskasvanud rottidel teadaolevate sihtorganitega. Noorte loomade toksilisuse uuringus täheldati toimeid kasvule ning tupe avanemise ja eesnaha eraldumise hilinemist annuste puhul, mis vastasid ligikaudu 0,3- kuni 2-kordsele keskmisele kontsentratsioonile lastel suurima soovitatud annuse 340 mg/m² korral. Peale selle täheldati noorte loomade (võõrutuse aja lähedal) suuremust annuste puhul, mis vastasid ligikaudu 2-kordsele keskmisele kontsentratsioonile lastel suurima soovitatud annuse 340 mg/m² korral.

Imatiniibi annustega 15, 30 ja 60 mg/kg/päevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestusega kartsinogeensusuuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/päevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/päevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomüopaatiat (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja prepuutsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, prepuutsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnäär, neerupealis ja mao mitteglandulaarne osa.

Prepuutsiaal- ja klitoraalnäärmete papilloome/kartsinome täheldati annuste 30 mg/kg/päevas ja suuremad manustamisel, mis vastab ligikaudu 0,5- või 0,3-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimesel vastavalt annuse 400 mg/päevas või 800 mg/päevas kasutamisel ja vastab lastel 0,4-kordsele päevasele ekspositsioonile (AUC põhjal) annuse 340 mg/m²/päevas korral. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) oli 15 mg/kg/päevas. Neeru adenoom/kartsinoom, kusepõie ja ureetra papilloom, peensoole adenokartsinoom, kõrvalkilpnäärme adenoom, neerupealise beniigsed ja maliigsed

medullaartumored ja mao mitteglanulaarse osa papilloomid/kartsinomid olid täheldatavad annuse 60 mg/kg/päevas kasutamisel, mis vastab ligikaudu 1,7- või 1-kordsele ekspositsioonile (AUC põhjal) inimesel annuse 400 mg/päevas või 800 mg/päevas ja 1,2-kordsele ekspositsioonile lastel (AUC põhjal) 340 mg/m²/päevas kasutamisel. Ilma täheldatava toimetase (NOEL) oli 30 mg/kg/päevas.

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

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

Toimeaine imatiniib on keskkonnas ohtlik setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Krospovidoon (A-tüüpi)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Krospovidoon (A-tüüpi)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid
PA-alumiinium/PVC/alumiinium blistrid.
Pakend sisaldab 60 kõvakapslit.

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid
PA-alumiinium/PVC/alumiinium blistrid.
Pakend sisaldab 30 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid
EU/1/13/876/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/876/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib medac 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid
Imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

medac GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/876/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib medac 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid
Imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

medac GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid

Imatinib medac 400 mg kõvakapslid

Imatiniib (*Imatinibum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Imatinib medac ja milleks seda kasutatakse

Imatinib medac on ravim, mis sisaldab toimeainena imatiniibi. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

Imatinib medac'i kasutatakse täiskasvanutel ja lastel ja noorukitel:

- **blastses kriisis kroonilise müeloidse leukeemia (KML) raviks.** Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib medac pärsib nende rakkude kasvu. Blastne kriis on selle haiguse kõige kaugemale arenenud staadium.
- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) raviks.** Leukeemia on vere valgeliblede vähk. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete vere valgeliblede (mida nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib medac pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib medac'i kasutatakse ka lastel ja noorukitel:

- äsja diagnoositud kroonilise müeloidse leukeemia raviks, kui nende esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis kroonilise müeloidse leukeemia raviks, kui ravi alfa-interferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleeratsioonifaasis. Aktseleeratsioonifaas on kroonilise faasi ja blastse kriisi tekkimise vaheline faas; seda loetakse ravi suhtes tekkinud resistentsuse esmaseks avaldumiseks.

Imatinib medac'i kasutatakse täiskasvanutel ka:

- **müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) raviks.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib medac nende rakkude kasvu.
- **hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) raviks.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib medac nende rakkude kasvu.
- **protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks.** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib medac pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib medac'i kasutamist

Imatinib medac'i määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid ka juhul, kui need erinevad käesolevas infolehes toodud üldinformatsioonist.

Ärge võtke Imatinib medac'i:

- kui olete imatiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga ilma Imatinib medac'i võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib medac'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksa, neerude või südamega.
- kui te võtate ravimit levotüroksiin, kuna teie kilpnääre on eemaldatud.
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. Imatinib medac võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib medac'i võtmist.**

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

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

Lapsed ja noorukid

Imatinib medac'i kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemia raviks lastel ja noorukitel. Puudub kogemus Imatinib medac'i kasutamisest alla 2-aastastel kroonilise müeloidse leukeemiaga lastel.

Kasutamise kogemused lastel ja noorukitel Ph-positiivse ALL korral on piiratud.

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

Muud ravimid ja Imatinib medac

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu parasetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib medac'i efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib medac'i toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus või muutuda Imatinib medac'i kasutamine vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib medac mõjutada teiste ravimite toimet.

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Imatinib medac ei ole raseduse ajal soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib medac'i kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib medac'i ravi ajal ei tohi last rinnaga toita, sest andmed imatiniibi imendumise kohta rinnapiima on piiratud.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib medac'i võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Imatinib medac sisaldab laktoosmonohüdraati

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Imatinib medac'i kasutada

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

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

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

Kui palju Imatinib medac'i võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib medac'i kapslit võtta.

Tavaline annus ravi alguses on blastses kriisis kroonilise müeloidse leukeemia puhul 600 mg, mis saadakse kuue 100 mg kapsli (või ühe 400 mg kapsli pluss kahe 100 mg kapsli) võtmisel **üks kord** ööpäevas.

Teie arst võib teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg, peate võtma ühe 400 mg kapsli hommikul ja ühe 400 mg kapsli õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**
on algannus 600 mg, mis võetakse sisse kuue 100 mg kapslina (või ühe 400 mg kapsli pluss kahe 100 mg kapslina) **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
on algannus 400 mg, mis võetakse sisse ühe 400 mg kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES-i/KEL-i:**
on algannuseks 100 mg, mis võetakse ühe 100 mg kapslina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse ühe 400 mg kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**
on annus 800 mg ööpäevas, mis võetakse ühe 400 mg kapslina hommikul ja ühe 400 mg kapslina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib medac'i kapslit lapsele anda. Imatinib medac'i annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest. Ööpäevane annus lastel ja noorukitel ei tohi ületada KML-i puhul 800 mg ja Ph+ ALL-i puhul 600 mg. Ravimit võib anda kas ühekordse ööpäevase annusena või teise võimalusena jagada ööpäevane annus kaheks manustamiskorraks (pool annust hommikul ja pool annust õhtul).

Millal ja kuidas Imatinib medac'i võtta

- **Võtke Imatinib medac sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib medac'i.
- **Neelake kapslid alla tervelt koos suure klaasitäie veega.** Ärge avage ega purustage kapsleid välja arvatud juhul, kui neid on raske neelata (näiteks lastel).
- Kui te ei suuda kapsleid neelata, võite need avada ja valada pulbri klaasi gaseerimata mineraalvee või õunamahla hulka.
- Kui olete naine, kes on rase või kes võib jääda rasedaks ja te avate kapsleid lapsele või teisele patsiendile, kes ei ole võimeline neelama, peate kapslite sisu käsitsema ettevaatlikult, et vältida ravimi kontakti naha või silmadega või ravimi sissehingamist. Pärast kapslite avamist tuleb käed viivitamatult puhtaks pesta.

Kui kaua Imatinib medac'i võtta

Jätkake Imatinib medac'i võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib medac'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib medac'i võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Väga sagedased (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st) **või sagedad** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- Kiire kaalutõus. Imatinib medac'i ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib medac võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (mis tahes vigastuse puudumisel).

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st) **või harvad** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustuloosne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).
- Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).
- Valu silmades või nägemise halvenemine, silmade veritsus.
- Valu puusas või raskusi käimisega.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tundemärgid).
- Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihaskõhval või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, pearinglus- või minestamistunne madala vererõhu tõttu (munasarjade või emaka probleemide tunnused).
- Iiveldus, hingeldus, ebaregulaarne südame töö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusi- ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sagedased (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

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

Kui mõni neist häirib teid oluliselt, **informeerige sellest oma arsti.**

Sagedad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- Anoreksia, kaalukaotus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus, nõrkustunne.
- Unetus.
- Rähmased sügelevad silmad, punetus ja turse (konjunktiviit), vesised silmad või ähmane nägemine.
- Ninaverejooks.
- Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
- Sügelemine.
- Ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine.
- Käte või jalgade tuimus.
- Haavandid suus.
- Liigesvalu tursetega.
- Suukuivus, nahakuivus või silmade kuivus.
- Naha tundlikkuse vähenemine või suurenemine.
- Kuumahood, külmavärinad või öine higistamine.

Kui mõni neist häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti.**

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu
- kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imatinib medac'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP”.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või rikkumise tunnustega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib medac sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina).
Üks Imatinib medac 100 mg kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesüladina).
Üks Imatinib medac 400 mg kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesüladina).
- Teised koostisosad on krosповидоон (A-tüüpi), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat. Kapsli kesta koostisse 100 mg kapslil kuuluvad želatiin, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja punane raudoksiid (E172).
Kapsli kesta koostisse 400 mg kapslil kuuluvad želatiin, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Imatinib medac välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib medac 100 mg kõvakapslid on želatiinist kapslid suurusega „3”, millel on oranž keha ja kaas. Imatinib medac 400 mg kõvakapslid on želatiinist kapslid suurusega „00”, millel on karamellivärvi keha ja kaas.

Imatinib medac 100 mg kapslid on saadaval pakendis, milles on 60 kapslit blistris.

Imatinib medac 400 mg kapslid on saadaval pakendis, milles on 30 kapslit blistris.

Müügiloa hoidja

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

Tootja

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Poola

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>