

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid
Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid
Imatinib Actavis 400 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg imatiniibi (mesilaadina).

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

Imatinib Actavis 400 mg, kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid

Kõvakapsel, suurusega nr 3, millel on helekollane kapslikaas ja helekollane kapslikeha, musta tindiga trükitud tähis "50 mg".

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid

Kõvakapsel, suurusega nr 1, millel on heleoranž kapslikaas ja heleoranž kapslikeha, musta tindiga trükitud tähis "100 mg".

Imatinib Actavis 400 mg, kõvakapslid

Kõvakapsel suurusega 00, millel on oranž läbipaistmatu kapslikaas ja kapslikeha, musta tindiga trükitud tähis "400 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Actavis on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+)
- krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis;
- Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis.
- koos kemoteeraapiaga täiskasvanud ja lapspatsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoom-positiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteeraapiana täiskasvanud patsientide raviks, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised või müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).

- kauglearenenud hüpereosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFR α ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatinib Actavis on näidustatud

- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (DFSP) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (DFSP) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Täiskasvanutel ja lastel põhineb imatiniibi efektiivsuse hindamine KML puhul üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel, Ph+ ALL, MDS/MPD puhul hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel, HES/KEL puhul hematoloogilisel ravivastusel ning täiskasvanud patsientidel objektiivse ravivastuse määra mitteopereeritava ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDFS) täiskasvanud patsientidel. Imatiniibi kasutamise kogemused PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Annustamine täiskasvanutele KML korral

Imatiniibi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Haigus on blastses kriisis, kui on täidetud järgmine kriteerium: 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 maksimaalselt 800 mg-le (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) blastses kriisis patsientidel 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; varasema saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suurened kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m^2). Kroonilises faasis ja kauglearenenud KML korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m^2 ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

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

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

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

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteraapia - matiniibiga annuses 600 mg/ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine pediaatrilistele patsientidele Ph+ ALL korral

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

Annustamine MDS/MPD korral

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

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

Annustamine HES/KEL korral

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

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine PDFS korral

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

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

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 imatiniib-ravi 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 väiksema 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/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on < 1.0 x 10 ⁹ /l ja/või	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on
---------------------------	--	--

	trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	$\geq 1.5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet).
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 imatiniib kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1.5 \times 10^9/l$ and trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniib-ravi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m^2)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Taasalustada ravi imatiniibi varasema annusega (st enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniib-ravi vähendatud annusega 260 mg/m^2 .
KML blastne kriis ja Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenias on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenias ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 400 mg. 3. Kui tsütopeenias kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg. 4. Kui tsütopeenias kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taasalustada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleeratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m^2)	^a neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenias on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenias ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 260 mg/m^2 . 3. Kui tsütopeenias kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni 200 mg/m^2 .

		4. Kui tsütopeeniat kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniibi-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taas alustada 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 imatiniibi-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibiga annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte on $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

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

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

Maksafunktsiooni häirete klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaataminotransferaas

Neerufunktsiooni häired: Neerufunktsiooni languse või dialüüsi korral tuleb manustada minimaalne soovitatav algannus 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

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

Patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama (lastel), võib kapslite sisu lahustada klaasis gaseerimata vees või õunamahlas. Kuna loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, ja võimalik risk inimese lootele ei ole teada, peavad kapsli avanud fertiilses eas naised käsitlema selle sisu ettevaatlikult ning vältima sattumist nahale ja silma või ravimi sissehingamist (vt lõik 4.6). Pärast avatud kapsli käsitlemist tuleb käed otsekohe hoolikalt pesta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Imatiniibi manustamisel koos teiste ravimitega võib esineda koostoimeid. Ettevaatus on vajalik imatiniibi võtmisel koos proteaasi inhibiitoritega, seenevastaste asoolidega, teatud makroliididega (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin või pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentalüül, 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 türeoidektomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniib-ravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hooliga jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõigud 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, kaasarnvatud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi, juhte. Kui imatiniibi kombineeritakse kemoterapia suurte annustega, on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida tingimustes, kus imatiniibi kombineeritakse kemoterapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

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

Südamelihase haaratusega hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) patsientidel on imatiniibravi alustamisel üksikjuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon. See seisund oli pöörduv pärast süsteemsete steroidide manustamist, vereringet toetavaid meetmeid ja imatiniibi ajutist ärajätmist. Kuna südamehäireid on imatiniibi kasutamisel esinenud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonil enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda imatiniib-ravi riski/kasu suhet.

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

Seedetrakti verejooks

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

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

Tuumorilahustussündroom

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Enne Imatinib Actavis-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. Imatinib Actavis-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Fototoksilisus

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

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKI-d) on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatise Imatinib Actavis'e kasutatajalt (vt lõik 4.8). Kui Imatinib Actavis't võtval patsiendil ilmnevad TMA-ga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud,

peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrgeenenud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos madala ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi Imatinib Actavisega jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniib-ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. 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 korrapäraselt 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 siduva valgu, plasmakontsentratsiooni suurenemisest neil patsientidel. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kasutada minimaalset algannust. Ettevaatus on vajalik neerufunktsiooni raske häirega patsientide ravis. Talumatuse korral võib annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Pikaajalisel 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 prepuberteedis noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeatuse 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 soovatakse tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

Abiaine(d)

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärssivad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, nelfanaviir, botsepreviir, seenevastased asoolid nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada metabolismi ja suurendada imatiniibi kontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel suurenes ekspositsioon imatiniibile 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 inhibiitorite grupi ravimitega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenutoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või fosfenutoiin, primidoon, *Hypericum perforatum*, tuntud ka kui

naistepuna), võivad oluliselt vähendada ekspositsiooni imatiniibile, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi 600 mg rifampitsiini korduvate annustega, 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 antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vahenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER'd. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada imatiniib

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

Tulenevalt teadaolevast veritsuse riski (sh hemorraagia) suurenemise ohust imatiniibi kasutamisel tuleb patsientidel, kes saavad antikoagulantravi, manustada kumariini derivaatide nagu varfariin asemel madalamolekulaarset või standardset hepariiniga.

In vitro pärsib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda ööpäevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1.16-1.30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni Ki väärtusega 58,5 mikromooli/l. 400 mg imatiniibi ja 1000 mg paratsetamooli manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Imatiniibi ja paratsetamooli suuremaid annuseid ei ole uuritud.

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist Imatinib Actavis'ega efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansetest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel.

Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3) ning 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 erituda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil läbi viidud uuring näitas, et ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat jaotumist piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust ööpäevas, on kogu ekspositsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annuse mõju lapsele on teadmata, ei tohi naised ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist Imatinib Actavis'ega last rinnaga toita.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul patsientidel sarnased kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud haiguse eripärasest. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), 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 (>10%) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis kemoteraapia suurte annustega, täheldati mõõduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutuslaste andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral.

Kuigi ohutusalsed andmed lastel Ph+ ALL korral on piiratud, ei ole uusi ohtusid lastel idenfititseeritud.

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

Kõrvaltoimed

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, 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, nasofarüingiit, pneumoonia, sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis</i>
<i>Harv</i>	<i>Seeninfektsioon</i>
<i>Teadmata</i>	<i>B-hepatiidi reaktivatsioon*</i>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv</i>	<i>Tuumorilahustussündroom</i>
<i>Teadmata</i>	<i>Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*</i>
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata</i>	<i>Anafülaktiline šokk*</i>
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	<i>Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia</i>
<i>Sage</i>	<i>Pantsütopeenia, febriline neutropeenia</i>
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia</i>
<i>Harv</i>	<i>Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	<i>Anoreksia</i>
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, isu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkalteemia, hüperglükeemia, hüponatreemia</i>
<i>Harv</i>	<i>Hüperkaleemia, hüpomagneseemia</i>
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	<i>Unetus</i>
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Depressioon, libiido langus, ärevus</i>
<i>Harv</i>	<i>Segasus</i>
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	<i>Peavalu²</i>
<i>Sage</i>	<i>Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpösteesia</i>

<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, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakooa 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, kuulmislangus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus 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, subduraalhematoom, 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>	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüngiit
<i>Harv</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, 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, keeliit, düsfaagia, pankreatiit
<i>Harv</i>	Koliit, iileus, soolepõletik
<i>Teadmata</i>	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi 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, eksfoliatiivne dermatiit, küünte murdumine, follikuliit, petehhiad, psoriaas, purpur, naha hüperpigmentatsioon, bulloossed kahjustused
<i>Harv</i>	Äge palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödeem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Lihasspasmid ja -krampid, skeetilihaste 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, hematuuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Günekomastia, ereksioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalfunktsiooni häire, 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, pürekia, 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, kreatinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv</i>	Amülaasi tõus veres

* Nendest kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad spontaansed kõrvaltoimeteatist ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud uurdepäasu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest.

Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

¹ Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.

² Peavalu oli kõige sagedasem GIST patsientidel.

³ Patsient aasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.

⁴ Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.

⁵ Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.

⁶⁺⁷ Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.

⁸ Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.

⁹ Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeleti valu.

¹⁰ Skeetilihaste valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.

¹¹ Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelearenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

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

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud patsientidel täheldati GIST uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel 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 püüsid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($<5\%$) või bilirubiini ($<1\%$) taseme tugevat tõusu täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüsides kõrvalkallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% KML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALT (alaniinaminotransferaas) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaaminotransferaas) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Täiskasvanud

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

1800...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, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

8...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, tekkis valgevereliblede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, Bcr-abl türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA01

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuliline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt nii BCR-ABL türosiinkinaasi aktiivsust kui ka mitmeid türosiinkinaasi retseptoreid: c-Kit proto-onkogeeni poolt kodeeritud tüviraku faktori (SCF) retseptor Kit, diskoidiini domeeni retseptorid (DDR1 ja DDR2), kolooniaid 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 proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. Aine pärssis valikuliselt proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvajakarakke kasutavatel *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvavavastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidel pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri ja retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGFi 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 ja PDPS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

Kliinilised uuringud KML-ga patsientidel

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 paranemine.

Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph⁺) KML patsientidel, kellel oli haigus blastses kriisis, viidi läbi ulatuslik rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring. Lisaks on ravitud lapsi ja noorukeid kahes I faasi (KML või Ph⁺ ägeda leukeemiaga patsiendid) ja ühes II faasi uuringus.

Kliinilises uuringus olid 38% patsientidest üle 60 aastased ja 12% patsientidest olid 70 aastased või vanemad.

Müeloidne blastne kriis. Osales 260 patsienti müeloidse blastse kriisiga. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoterapiat 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 (s.o luuüdis ja veres blastid puuduvad, kuid perifeerse vere näitajad ei ole normaliseerunud) või KML kroonilise faasi taastumisena. Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise vastuse (36% eelnevalt ravitud patsientidest ja 22% ravimata patsientidest) (Tabel 2). Ravivastus esines sagedamini patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%, $p=0,0220$). Keskmiseks elulemuseks (mediaan) hinnati 7,7 ja 4,7 kuud vastavalt eelnevalt ravitud patsientidel ja ravimata patsientidel.

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

Tabel 2 Täiskasvanute KML uuringu vastused

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis ($n=260$)
	Patsientide % (CI _{95%})
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	7%
(Kinnitatud ³) [95% CI]	(2%) [0.6–4.4]
Osaline	8%

¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat):
Täielik hematoloogiline vastus: uuringutes 0102 [neutrofiilide absoluutarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste $<5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus]
Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu täieliku hematoloogilise vastuse korral, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$
Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste $<15\%$, blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres $<30\%$, perifeerses veres basofiile $<20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskohted, välja arvatud põrnas ja maksas

² Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid:
Oluline ravivastus hõlmab nii täieliku kui osalise vastuse: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%)

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

Lapsed. Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 last 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 imatinibi 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 vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase KML diagnoosiga last, kes varem ei olnud saanud ravi. Patsiente raviti imatinibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma katkestuseta, kui ei olnud vajalik annuse vähendamine toksilisuse tõttu. Imatinibri ravi tulemusel tekkis äsjase KML diagnoosiga patsientidel kiire ravivastus, pärast 8 nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78% patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65% juhtudest ka täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on võrreldav täiskasvanutel saadud tulemusega. Lisaks sellele täheldati olulist tsütogeneetilist ravivastust 81% patsientidest, kellest 16% saavutasid osalise tsütogeneetilise ravivastuse. Enamusel täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientidest tekkis see vahemikus 3 kuni 10 ravikuud, keskmine oli Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama imatinibiga 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 imatinibi võrreldi induktsioon-kemoterapiaga 55 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatinibi monoterapiaga korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapiaga puhul (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Kui ravi imatinibiga 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 imatinibiga ravitud patsientidel kui kemoterapiaga grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi (p=0,02). Kõik patsiendid said imatinibi 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 patsiendilt, olid kooskõlas ülalkirjeldatud tulemustega. Imatiniib kombinatsioonis induktsioon-kemoteraapiaga (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 Kemoteraapia raviskeem samaaegsel kasutamisel koos imatiniibiga

Uuring ADE10	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, 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 suukaudselt, 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, 21; 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara- C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22-25, 29-32
Konsolidatsioon-ravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, päevadel 1-20
Konsolidatsioon-ravi 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 suukaudselt, päevadel 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1-28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 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 suukaudselt, 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 suukaudselt, 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 suukaudselt, päevadel 26-46
Konsolidatsioon-ravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, 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 suukaudselt

Konsolidatsioon-ravi	Alternating chemotherapy course: high dose chemotherapy with MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), day 1, and Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), days 2-3, for 4 cycles
Säilitusravi	VCR 1.3 g/m ² i.v., päev 1; prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt, 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), day 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. igakukselt 13 kuu jooksul; prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul

Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.

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

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/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniibravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniibravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniibravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n = 50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n = 120), kes said standardset kemoterapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5 patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 4. Kemoterapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

Konsolidatsioonirühm 1 (3 nädalat)	VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 Ifosfamiid (1,8 g/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1...5 MESNA (360 mg/m ² /annus q3h, x 8 annust/ööpäevas, IV): päevadel 1...5 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 6...15 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle minimaalse väärtuse IT metotreksaat (vanusele kohandatud): AINULT 1. päeval Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 8, 15
------------------------------------	---

Konsolidatsioonirühm 2 (3 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): 1. päeval ARA-C (3 g/m ² /annus q 12 h x 4, IV): päevadel 2 ja 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 4...13 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle nadiirväärtuse
Reinduktsioonirühm 1 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päeval G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 1 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
Reinduktsioonirühm 2 (3 nädalat)	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 8 ja 15 DAUN (45 mg/m ² /ööpäev boolusena, IV): päevadel 1 ja 2 CPM (250 mg/m ² /annus q12h x 4 annust, IV): päevadel 3 ja 4 PEG-ASP (2500 RÜ/m ² , IM): 4. päev G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 5...14 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle minimaalse väärtuse Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 15 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...7 ja 15...21
Intensiivrühm 2 (9 nädalat)	Metotreksaat (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): päevadel 1 ja 15 Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2, 3, 16 ja 17 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1 ja 22 VP-16 (100 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 CPM (300 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 MESNA (150 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 22...26 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 27...36 või kuni neutrofiilide absoluutarv > 1500 üle minimaalse väärtuse ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): päevadel 43, 44 L-ASP (6000 RÜ/m ² , IM): 44. päeval
Säilitusravi (8-nädalased tsüklid) Tsüklid 1...4	MTX (5 g/m ² 24 tunni jooksul, IV): 1. päeval Leukovoriin (75 mg/m ² 36. tunnil, IV; 15 mg/m ² IV või PO q6h x 6 annust)iii: päevadel 2 ja 3 Kolmekordne IT ravi (vanusele kohandatud): päevadel 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 8...28 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 CPM (300 mg/m ² , IV): päevadel 29...33 MESNA IV päevadel 29...33 G-CSF (5 µg/kg, SC): päevadel 34...43

Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) Tsükkel 5	Kraniaalkiiritus (ainult rühm 5) 12 Gy 8 fraktsioonina kõigil patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS1 ja CNS2 18 Gy 10 fraktsioonina patsientidel, kellel oli diagnoosimisel CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 11...56 (6-MP ei manustata kraniaalse kiiritusravi päevadel 6...10 alates 5. tsükli 1. päevast. Alustada 6-MP manustamist 1. päeval pärast kraniaalse kiiritusravi lõpetamist.) Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Säilitusravi (8-nädalased tsükliid) Tsükliid 6...12	VCR (1,5 mg/m ² /ööpäev, IV): päevadel 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...5; 29...33 6-MP (75 mg/m ² /ööpäev, PO): päevadel 1...56 Metotreksaat (20 mg/m ² /nädal, PO): päevadel 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, IV = intravenoosne, SC = subkutaanne, IT = intratekaalne, PO = suukaudne, IM = intramuskulaarne, ARA-C = tsütarabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubitsiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG asparaginaas, MESNA = 2-merkaptotetraaatriumsulfonaat, iiii = või kuni MTX tase on < 0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy = grei

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

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

Kliinilised MDS/MPD uuringud

Imatiniibi kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid 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 imatiniibi-ravi saavatel patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvaja PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 imatiniibi kasutanud patsiendi ööpäevane annuse mediaan oli 264 mg (vahemik: 100 kuni 400 mg) ning kestuse mediaan 7,2 aastat (vahemik 0,1 kuni 12,7 aastat). Vaatlusandmetel põhineva registri omaduste tõttu saadi hematoloogilise, tsütogeneetilise ja molekulaarse hindamise andmed vastavalt 22-lt, 9-lt ja 17-lt patsiendilt 23-st. Andmete konservatiivsel käsitlemisel, mille korral loeti andmete puudumist ravivastuse puudumiseks, täheldati 20/23 (87%) patsientidest täielikku hematoloogilist ravivastust, 9/23 (39,1%) täielikku tsütogeneetilist ravivastust ning 11/23 (47,8%) molekulaarset ravivastust. Kui ravivastuse määra arvutamisel võeti arvesse patsiente, kellel oli vähemalt üks valideeritud hindamine, olid täieliku hematoloogilise, täieliku

tsütogeneetilise ja molekulaarse ravivastuse määrad vastavalt 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) ja 11/17 (64,7%).

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

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

HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskses II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti imatiniimiga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivsed 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 keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/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 mitmekeskses 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 retsidiveeruva PDFSga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat.

Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) imatiniibi ööpäevas. Viiel (5) patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniproduct esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

PDFS pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/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 kineetilisi 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 ravimi imendumisele ei ole uuritud.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid 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, tsütarabiin, erütromütsiin, flukonasool, hüdroksüüurea, norfloksatsiin, penitsilliin V) pärssisid ainult erütromütsiin (IC_{50} 50 mikromol) ja flukonasool (IC_{50} 118 mikromol) imatiniibi metabolismi kliiniliselt olulisel määral.

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor. K_i väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon patsientidel on 2...4 mikromol/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 mikromol) 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 ligikaudu 81% annusest, sellest osa väljaheites (68% annusest) ja osa uriinis (13% annusest). Muutumatult eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites), ülejäänud metaboliitidena.

Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli suukaudse manustamise järgselt $t_{1/2}$ ligikaudu 18 tundi, mis viitab sellele, et annustamisskeem üks kord ööpäevas on piisav. Suureneva 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 üks kord ööpäevas oli 1,5...2,5-kordne.

Populatsiooni farmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka lastel. 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 ravimi kumuleerumist, kui ööpäevast annust manustati korduvalt.

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

Organpuudulikkus

Imatiniib ja tema 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 happelise alfa-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 ilmnesid olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi ekspositsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlemal liigil täheldati kergelt kuni mõõdukalt transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme kergelt langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmnas 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 uurea lämmastiku (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnas 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

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

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

Fertiilsuse uuringus manustati ravimit isastele rottidele 70 päeva jooksul enne paaritumist, mille tulemusena nende testiste ja epididüümise kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid annuse 60 mg/kg kasutamisel, mis on keha pindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnenu annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnas ka koertel 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 ilmnenu. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnas emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenu 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. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeteta tase (NOEL) nii emasloomade kui 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 kehapindala aluseks võttes ligikaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenedmine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenu annuste ≤ 30 mg/kg kasutamisel.

Uusi sihtelundeid ei leitud noortel rottidel läbiviidud toksilisuse uuringus (10. kuni 70. päev pärast sündi), mille eesmärgiks oli avastada uusi sihtelundeid täiskasvanud rottidel. Noorte rottide toksilisuse uuringus täheldati toimet kasvule, tupe avnemisele ja eesnaha eraldumisele ligikaudu 0,3- kuni 2-kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m². Lisaks täheldati noortel rottidel suremust (pesast võõrutamise ajal) ligikaudu 2-

kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m².

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 kardiomiopaatia (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja preputsiaalnäärmete papilloome; need nähud võisid olla ka katseloomade surma või hukkamise põhjuseks. Neoplastiliste muutuste sihtorganiteks olid neerud, kusepõis, ureetra, preputsiaal- ja klitoraalnäärmed, peensool, kõrvalkilpnääre, neerupealis ja mao mitteglandulaarne osa.

Preputsiaal- ja klitoraalnäärmete papilloome/kartsinoome 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 toimetata tase (NOEL) oli 15 mg/kg/päevas. Neeru adenoom/kartsinoom, kusepõie ja ureetra papilloom, peensoole adenokartsinoom, kõrvalkilpnäärme adenoom, neerupealise beniigsed ja malignid medullaartuumorid ja mao mitteglandulaarse osa papilloomid/kartsinoomid 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 toimetata tase (NOEL) oli 30 mg/kg/päevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensusuuringu 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 kujutab keskkonnaohtu setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tsellüloos

Kopovidoon

Krospovidoon

Naatriumstearüülfumaraat

Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Ammoniaagilahus

Kaaliumhüdroksiid

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Krospovidoon

Naatriumstearüülfumaraat

Kolloidne hüdrofoobne ränidioksiid

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak glasuur-45%

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Ammooniumhüdroksiid 28%

Imatinib Actavis 400 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Krospovidoon

Naatriumstearüülfumaraat

Kolloidne hüdrofoobne ränidioksiid

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak glasuur-45%

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Ammooniumhüdroksiid 28%

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid

Al/PVC/Aclar blister. Ühes blistris sisaldub 10 kapslit.
Pakendis 30 või 90 kapslit.

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid

Al/PVC/Aclar blister. Ühes blistris sisaldub kas 8 või 10 kapslit.
Pakendis 24, 48, 60, 96, 120 või 180 kapslit.

Imatinib Actavis 400 mg kõvakapslid

Al/PVC-PVDC blister. Ühes blistris sisaldub 10 kapslit.
Pakendis 10, 30, 60 või 90 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>

Avatud kapslite käsitlemine viljakas eas naiste poolt

Kuna loomkatsed on näidanud reproduktsoonitoksilisust ja potentsiaalset riski inimese lootele ei ole teada, on soovitatav viljakas eas naistel, kes on kapsli avanud, käsitseda selle sisu ettevaatusega ja hoiduda kontaktist silmade ja nahaga või sissehingamisest (vt lõik 4.6). Pärast avatud kapslite käsitlemist tuleb koheselt käed pesta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kõvakapslid

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. aprill 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

Teedaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,19 mg letsitiini (soja) (E322)

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

Teedaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,75 mg letsitiini (soja) (E322)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargune, 9,2 mm diameetriga, kaksikkumer, tumekollane kuni pruunikas õhukese polümeerikattega tablett, ühele poolele sisse pressitud firma logo ja teisele poole "36" koos poolitusjoonega.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalne, mõõtudega 18,6 x 6,6 mm, kaksikkumer, tumekollane kuni pruunikas õhukese polümeerikattega tablett, ühele poolele sisse pressitud firma logo ja teisele poole "37" koos poolitusjoonega.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Actavis on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL) (Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine;
- kroonilises faasis Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis;
- Ph+ kroonilise müeloidse leukeemiaga täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis.
- koos kemoterapiaga täiskasvanud ja lapsed patsientide raviks, kellel on äsja diagnoositud Philadelphia kromosoom-positiivne akuutne lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoterapiaga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on retsidiiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.

- täiskasvanud patsientide raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised või müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- kauglearenenud hüper eosinofiilse sündroomiga (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemiaga (KEL), FIP1L1-PDGFR α ümberkorraldusega täiskasvanud patsientide raviks.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatinib Actavis on näidustatud

- täiskasvanud patsientidel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (DFSP) raviks ja täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomi (DFSP) raviks, kui operatsioon ei ole soovitatav.

Täiskasvanutel ja lastel põhineb imatiniibi efektiivsuse hindamine KML puhul üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel, Ph⁺ ALL, MDS/MPD puhul hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel, HES/KEL puhul hematoloogilisel ravivastusel ning täiskasvanud patsientidel objektiivse ravivastuse määra mitteopereeritava ja/või metastaseerunud protuberantse dermatofibrosarkoomiga (PDPS) täiskasvanud patsientidel. Imatiniibi kasutamise kogemused PDGFR geneetiliste muutustega MDS/MPD patsientidel on väga vähesed (vt lõik 5.1). Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid, et raviga kaasneks kliiniline kasu või elulemuse paranemine nende haiguste korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ainult arst, kellel on kogemused pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja ravimis ja maliigsete sarkoomide ravimis.

Annustamine

Annustamine täiskasvanutele KML korral

Imatiniibi soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Haigus on blastses kriisis, kui on täidetud järgmine kriteerium: 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 maksimaalselt 800 mg-le (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) blastses kriisis patsientidel 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; varasema saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suurened kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine lastele KML korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta keha pindala (mg/m²). Kroonilises faasis ja kauglearenenud KML korral soovitatakse lastele annust 340 mg/m² ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – hommikul ja õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul lastel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puuduvad kogemused alla 2-aastaste laste raviks.

Ööpäevase annuse 340 mg/m² suurendamine kuni annuseni 570 mg/m² (mitte ületada annust 800 mg) võib kaaluda lastel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise vastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise vastuse puudumine pärast 12 kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise

vastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

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

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

Retsidiveeruva või raviresistentse Ph+ ALL puhul täiskasvanud patsientidel on monoteraapia - matiniibiga annuses 600 mg/ööpäevas ohutu ja efektiivne ning kasutatav kuni haiguse progresseerumiseni.

Annustamine pediaatrilistele patsientidele Ph+ ALL korral

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

Annustamine MDS/MPD korral

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

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

Annustamine HES/KEL korral

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

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine PDFS korral

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

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

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 imatiniib-ravi 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 väiksema 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/m^2 ööpäevas annusele 260 mg/m^2 ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

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

Annuse korrigeerimine neutropeenia ja trombotsütopeenia korral:

HES/KEL (algannus 100 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniib-ravi 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).
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 imatiniib kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1.5 \times 10^9/l$ and trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata imatiniib-ravi varasema annusega (st annusega enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibi vähendatud annusega 300 mg.
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m^2)	Neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada ravi imatiniibiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Taasalustada ravi imatiniibi varasema annusega (st enne kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniib-ravi vähendatud annusega 260 mg/m^2 .
KML blastne kriis ja Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 imatiniibiga ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taas alustada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus $340 < \text{mg/m}^2$)	^a neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 tsütopeenias kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni 200 mg/m². 4. Kui tsütopeenias kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniib-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m².
PDFS (annuses 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibiga annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb $< 1.0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte on $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

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

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

Maksafunktsiooni häirete klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

AST = aspartaataminotransferaas

Neerufunktsiooni häired: Neerufunktsiooni languse või dialüüsi korral tuleb manustada minimaalne soovitatav algannus 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

Annuse jaoks 400 mg ja suuremad annused (vt annustamissoovitusi ülal) on saadaval 400 mg tablett mitte poolitatav).

Teiste annuste suuruste jaoks kui 400 ja 800 mg (vt annustamissoovitusi eespool) on saadaval 100 mg poolitatavad tabletid.

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

Patsientidel, kes ei ole võimelised õhukese polümeerikattega tablette neelama, võib tabletid lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas. Vajalik arv tablette tuleb panna piisavasse vedelikukogusesse (ligikaudu 50 ml jooki ühe 100 mg tableti kohta ja 200 ml jooki ühe 400 mg tableti kohta) ning lusikaga segada. Saadud suspensioon tuleb pärast tableti/tablettide täielikku lahustumist koheselt ära juua.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus soja või maapähklite suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Imatiniibi samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 (näiteks deksametasoon, fenütoin, 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 türeoidektomia läbinud patsientidel, kes saavad imatiniib-ravi ajal asendusravi levotüroksiiniga (vt lõik 4.5). Nendel patsientidel tuleb hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksafunktsiooni häirega (kerge, keskmise või raske) patsientidel tuleb hoolikalt jälgida perifeerse verepildi näitajaid ja maksaensüüme (vt lõigud 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 kemoterapia suurte annustega, on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida

tingimustes, kus imatiniibi kombineeritakse kemoterapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

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

Südamelihase haaratusega hüpereosinofiilse sündroomiga (HES) patsientidel on imatiniibravi alustamisel üksikjuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon. See seisund oli pöörduv pärast süsteemsete steroidide manustamist, vereringet toetavaid meetmeid ja imatiniibi ajutist ärajätmist. Kuna südamehäireid on imatiniibi kasutamisel esinenud aeg-ajalt, tuleb HES/KEL populatsioonil enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda imatiniib-ravi riski/kasu suhet.

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

Seedetrakti verejooks

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

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

Tuumorilahustussündroom

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Enne Imatinib Actavis-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. Imatinib Actavis-ravi vajavaid HBV kandjaid tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.8).

Fototoksilisus

Imatiniib-raviga seotud fototoksilisuse riski tõttu tuleb otseses päikese kiirguses viibimist vältida või minimeerida. Patsiente tuleb juhendada, et nad kasutaksid keha katvat riidetust ja nahakaitsekreeme, millel on kõrge päikesekaitsefaktori (SPF) sisaldus.

Trombootiline mikroangiopaatia

BCR-ABL-türosiinkinaasiinhibiitoreid (TKI-d) on seostatud trombootilise mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas on esinenud kõrvaltoime teatisi Imatinib Actavis'e kasutajatel (vt lõik 4.8). Kui Imatinib Actavis't võtval patsiendil ilmnevad TMA-ga seostatud laboratoorsed või kliinilised leiud, peab ravi katkestama ja teostama täieliku TMA hindamise, sealhulgas määrama ADAMTS13 aktiivsuse ja anti-ADAMTS13-antikehad. Kui analüüsidel tuvastatakse kõrgeenenud anti-ADAMTS13-antikehade sisaldus koos madala ADAMTS13 aktiivsusega, siis ei tohi ravi Imatinib Actavisega jätkata.

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniib-ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. 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 korrapäraselt 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 siduva valguga, 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 prepuberteedis noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupäetuse 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).

Abiained

Letsitiin (soja)

See ravim sisaldab sojaletsitiini (soja). Patsiendid, kes on allergilised maapähklile või sojale, ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärssivad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; seenevastased asoolid sh ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorkionasool; teatud makroliidid nagu erütromütsiin, klaritromütsiin ja telitromütsiin) võivad vähendada metabolismi ja suurendada imatiniibi kontsentratsiooni. Tervetel uuritavatel suurenes ekspositsioon imatiniibile 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 inhibiitorite grupi ravimitega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad **vähendada** imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis indutseerivad CYP3A4 aktiivsust (näiteks deksametasoon, fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või fosfenütoiin, primidoon, Hypericum perforatum, tuntud ka kui naistepuna), võivad oluliselt vähendada ekspositsiooni imatiniibile, millega kaasneb ravi ebaõnnestumise oht. Eelnev ravi 600 mg rifampitsiini korduvate annustega, 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 antiepileptilisi ravimeid (EIAER), nagu näiteks karbamasepiin, okskarbasepiin ja fenütoiin. Imatiniibi plasma AUC vahenes 73% võrreldes patsientidega, kes ei saanud EIAER'd. Rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A4 indutseerijate ja imatiniibi samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada imatiniib

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

Tulenevalt teadaolevast veritsuse riski (sh hemorraagi) suurenemise ohust imatiniibi kasutamisel tuleb patsientidel, kes saavad antikoagulantravi, manustada kumariini derivaate nagu varfariin asemel madalamolekulaarset või standardset hepariini..

In vitro pärssib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda ööpäevas oli imatiniibil inhibeeriv toime CYP2D6-vahendatud metoprolooli metabolismile, metoprolooli C_{max} ja AUC suurenesid ligikaudu 23% (90%CI [1.16-1.30]). Imatiniibi koosmanustamisel CYP2D6 substraatidega ei ole annuse kohaldamine vajalik; siiski peab olema ettevaatlik kui CYP2D6 substraatidel on samasugune terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoprolool-ravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Imatiniib inhibeerib *in vitro* paratsetamooli O-glükuronisatsiooni Ki väärtusega 58,5 mikromooli/l. 400 mg imatiniibi ja 1000 mg paratsetamooli manustamise järgselt ei ole inhibitsiooni *in vivo* uuritud. Imatiniibi ja paratsetamooli suuremaid annuseid ei ole uuritud.

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

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

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

hepatotoksilisuse suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu nõuab imatiniibi kasutamine kombinatsioonravis erilist ettevaatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist Imatinib Actavis'ega efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Andmed imatiniibi kasutamise kohta rasedatel on puudulikud. Imatiniibi kasutanud naistel on turuletulekujärgselt teatatud spontaansetest abortidest ja kaasasündinud väärarengutest imikutel. Loomkatsed on siiski näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3) ning 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. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada ravi ajal efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

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 erituda inimese rinnapiima. Ühel patsiendil läbi viidud uuring näitas, et ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas oli 0,5 imatiniibi ja 0,9 metaboliidi puhul, mis näitab metaboliidi suuremat jaotumist piima. Võttes arvesse imatiniibi ja metaboliidi kombineeritud kontsentratsiooni ning maksimaalset lapse poolt joodava piima kogust ööpäevas, on kogu ekspositsioon madal (~10% terapeutilisest annusest). Kuna imatiniibi väikese annuse mõju lapsele on teadmata, ei tohi naised ravi ajal ja vähemalt 15 päeva pärast ravi lõpetamist Imatinib Actavis'ega last rinnaga toita.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida, et neil võib imatiniibravi ajal esineda kõrvaltoimeid nagu pearinglus, hägune nägemine või unisus. Seetõttu soovatakse autojuhtimisel või masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimed olid kõigi näidustuste puhul patsientidel sarnased kahe erandiga. Müelosupressiooni täheldati sagedamini KML patsientidel võrreldes GIST patsientidega, mis tõenäoliselt on tingitud haiguse eripärast. Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST uuringus täheldati kokku seitsmel patsiendil (5%) III/IV astme (CTC järgi) seedetrakti verejookse (kolmel patsiendil), kasvajasisesed

verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksud võisid pärineda seedetraktis paiknevatest kasvajatest (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla rasked ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud (>10%) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihasvalu, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

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

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

Kõrvaltoimed

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

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

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed ja nende.

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nasofarüingit, pneumoonia¹, sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis</i>
<i>Harv</i>	<i>Seeninfektsioon</i>
<i>Teadmata</i>	<i>B-hepatiidi reaktivatsioon*</i>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv</i>	<i>Tuumorilahustussündroom</i>
<i>Teadmata</i>	<i>Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*</i>
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata</i>	<i>Anafülaktiline šokk*</i>
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage</i>	<i>Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia</i>
<i>Sage</i>	<i>Pantsütopeenia, febriline neutropeenia</i>
<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia</i>
<i>Harv</i>	<i>Hemolüütiline aneemia, trombootiline mikroangiopaatia</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	<i>Anoreksia</i>

<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaleemia, isu suurenemine, hüpofosfateemia, 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, nägemisnärv neuriiit
<i>Teadmata</i>	Ajuturse*
Silma kahjustused	
<i>Sage</i>	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Silmade ärritus, silmavalu, silmakooa 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, kuulmislangus
Südame häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
<i>Harv</i>	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
<i>Teadmata</i>	Perikardiit*, südame tamponaad*
Vaskulaarsed häired	
<i>Sag:</i>	Nahaõhetus, hemorraagia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpertensioon, hematoom, subduraalhematoom, 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>	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüingiit
<i>Harv</i>	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
<i>Teadmata</i>	Äge hingamispuudulikkus ^{11*} , interstitsiaalne kopsuhaigus ^{11*}
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 antrumi 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 palavikuga neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küünte värvuse muutus, angioödem, vesikulaarne lööve, multiformne erüteem, leukotsütoklastiline vaskuliit, Stevensi-Johnsoni sündroom, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)
<i>Teadmata</i>	Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom*, lihhenoidne keratoos*, lame lihen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, pseudoporfüüria*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage</i>	Lihasspasmid ja -krampid, skeetilihaste valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luvalu ¹⁰
<i>Sage</i>	Liigese tursed
<i>Aeg-ajalt</i>	Liigese 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, hematuuria, äge neerupuudulikkus, urineerimissageduse suurenemine
<i>Teadmata</i>	Krooniline neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Aeg-ajalt</i>	Günekomastia, ereksioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalfunktsiooni häire, 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 kõrvaltoimeteised ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.

¹ Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.

² Peavalu oli kõige sagedasem GIST patsientidel.

³ Patsient aasta kohta täheldati südame häireid, sh südame paispuudulikkust sagedamini transformeerunud KML patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.

⁴ Nahaõhetus oli kõige sagedasem GIST patsientidel ja verejooks (hematoom, hemorraagia) GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel.

⁵ Pleura efusioonist teatati sagedamini GIST ja transformeerunud KML (KML-AP ja KML-BC) patsientidel kui kroonilise KML patsientidel.

⁶⁺⁷ Kõhuvalu ja seedetrakti verejooksu täheldati kõige sagedamini GIST patsientidel.

⁸ Teatatud on üksikutest letaalse lõppega maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhtudest.

⁹ Turuletulekujärgselt on täheldatud imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.

¹⁰ Skeetilihaste valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.

¹¹ Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugelarenenud haiguse, ägedate infektsioonide, ägeda neutropeenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

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

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud patsientidel täheldati GIST uuringus III ja IV astme aneemiat vastavalt 5,4% ja 0,7% patsientidest ja see võis vähemalt osadel patsientidest olla seotud seedetrakti või kasvajasest verejooksudega. III ja IV astme neutropeeniat täheldati vastavalt 7,5% ja 2,7% patsientidest ning III astme trombotsütopeeniat 0,7% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei tekkinud

IV astme trombotsütopeeniat. Leukotsüütide ja neutrofiilide arvu langus tekkis peamiselt ravi esimese kuue nädala jooksul ja pärast seda püüsid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse (<5%) või bilirubiini (<1%) taseme tugevat tõusu täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide keskmine kestus oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüside kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% KML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALT (alaniinaminotransferaas) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme AST (aspartaaminotransferaas) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

B-hepatiidi reaktivatsioon

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiluba väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Täiskasvanud

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

1800...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, palavik, näo turse, neutrofiilide arvu langus, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine.

8...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, tekkis valgevereliblede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, Bcr-abl türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EA01

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuliline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt nii BCR-ABL türosiinkinaasi aktiivsust kui ka mitmeid türosiinkinaasi retseptoreid: c-Kit proto-onkogeeni poolt kodeeritud tüviraku faktori (SCF) retseptor Kit, diskoidiini domeeni retseptorid (DDR1 ja DDR2), kolooniaid 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 proteiintürosiinkinaasi inhibiitor, mis pärsib tugevalt BCR-ABL türosiinkinaasi *in vitro*, rakulisel ja *in vivo* tasemel. Aine pärssis valikuliselt proliferatsiooni ja indutseeris apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinesid Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) patsientidelt.

BCR-ABL-positiivseid kasvajakarakke kasutavatel *in vivo* loomudelitel avaldab ta kasvajavastast toimet.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidelt pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri ja retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGFi 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 ja PDFS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

Imatiniib on ühtlasi trombotsüütidelt pärineva kasvufaktori (PDGF), PDGF-Ri, tüviraku faktori (SCF) ja c-Kit retseptori türosiinkinaasi inhibiitor ja pärsib PDGFi ja SCFi vahendusel toimuvaid rakulisi protsesse. *In vitro* pärsib imatiniib proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) rakkudes, millel esineb aktiveeriv *kit* mutatsioon. Erinevate partnerproteiinide liitumise tagajärjel toimuv PDGF retseptori või Abl proteiini türosiinkinaasi konstitutiivne aktivatsioon või PDGF konstitutiivne produktsioon on seotud MDS/MPD, HES/KEL ja PDFS patogeneesiga. Imatiniib pärsib düsreguleeritud PDGFR ja Abl kinaasi poolt juhitud rakkudes signaali ülekandmist ja proliferatsiooni.

Kliinilised uuringud KML-ga patsientidel

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 paranemine.

Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) KML patsientidel, kelle oli haigus blastses kriisis viidi läbi ulatuslik rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring. Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi ja noorukeid.

Kõigis kliinilises uuringus olid 38% patsientidest üle 60 aastased ja 12% patsientidest olid 70 aastased või vanemad.

Müeloidne blastne kriis. Osales 260 patsienti müeloidse blastse kriisiga. 95 patsienti (37%) olid eelnevalt saanud kemoteraapiat kas aktseleratsioonifaasi 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 (s.o. luuüdis ja veres blastid puuduvad, kuid perifeerse vere näitajad ei ole normaliseerunud) või KML kroonilise faasi taastumisena. Selles uuringus saavutasid 31% patsientidest hematoloogilise vastuse (36% eelnevalt ravitud patsientidest ja

22% ravimata patsientidest) (Tabel 2). Ravivastus esines sagedamini patsientidel, keda raviti annusega 600 mg (33%) võrreldes patsientidega, keda raviti annusega 400 mg (16%, $p=0,0220$). Keskmiseks elulemuseks (mediaan) hinnati 7,7 ja 4,7 kuud vastavalt eelnevalt ravitud patsientidel ja ravimata patsientidel.

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

Tabel 2 Täiskasvanute KML uuringu vastused

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis ($n=260$)
Patsientide % (CI _{95%})	
Hematoloogiline ravivastus ¹	31% (25.2...36.8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	8%
Leukeemiatunnuste puudumine	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus response ²	15% (11.2...20.4)
Täielik	7%
(Kinnitatud ³) [95% CI]	(2%) [0.6–4.4]
Osaline	8%
¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥ 4 nädalat): Täielik hematoloogiline vastus: uuringutes 0102 [neutrofiilide absoluutarv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste $<5\%$ ja puudub ekstramedullaarne haaratus] Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu täieliku hematoloogilise vastuse korral, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste $<15\%$, blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres $<30\%$, perifeerses veres basofiile $<20\%$, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas ² Tsütogeneetilise ravivastuse kriteeriumid: Oluline ravivastus hõlmab nii täieliku kui osalise vastuse: täielik (0% Ph+ metafaase), osaline (1...35%) ³ Täielik tsütogeneetiline vastus kinnitunud teisel luuüdi tsütogeneetilisel hindamisel vähemalt üks kuu pärast esialgset luuüdi uuringut.	

Lapsed. Kokku osales annuse suurendamise I faasi uuringus 26 last 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 kemoteeraapiat 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 vastuse; oluline tsütogeneetiline vastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase KML diagnoosiga last, kes varem ei olnud saanud ravi. Patsiente raviti imatiniibi annusega 340 mg/m²/ööpäevas ilma katkestuseta, kui ei olnud vajalik annuse vähendamine toksilisuse tõttu. Imatiniib-ravi tulemusel tekkis äsjase KML diagnoosiga patsientidel kiire ravivastus, pärast 8 nädalast ravi saavutasid täieliku hematoloogilise ravivastuse 78% patsientidest. Täieliku hematoloogilise ravivastusega kaasnes 65% juhtudest ka täielik tsütogeneetiline ravivastus, mis on võrreldav täiskasvanutel saadud tulemusega. Lisaks sellele täheldati olulist tsütogeneetilist ravivastust 81% patsientidest, kellest 16% saavutasid osalise tsütogeneetilise ravivastuse. Enamusel täieliku tsütogeneetilise ravivastuse saavutanud patsientidest tekkis see vahemikus 3 kuni 10 ravikuud, keskmine oli Kaplan-Meier'i hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama imatiniibi'ga läbiviidud 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 induktsioon-kemoterapiaga 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 patsiendilt, olid kooskõlas ülalkirjeldatud tulemustega. Imatiniib kombinatsioonis induktsioon-kemoterapiaga (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 suukaudselt, 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 suukaudselt, 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, 21; 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara- C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22-25, 29-32
Konsolidatsioon- ravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevadel 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, päevadel 1-20
Konsolidatsioon- ravi 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 suukaudselt, päevadel 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1-28; MTX 15 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22; metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22
Konsolidatsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 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 suukaudselt, 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 suukaudselt, 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 suukaudselt, päevadel 26-46
Konsolidatsioon-Ravi	DEX 10 mg/m ² suukaudselt, 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 suukaudselt
Konsolidatsioon-Ravi	Alternating chemotherapy course: high dose chemotherapy with MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), day 1, and Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), days 2-3, for 4 cycles
Säilitusravi	VCR 1.3 g/m ² i.v., päev 1; prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt, 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), day 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 tsüklit)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiseks 13 kuu jooksul; prednisoloon 200 mg suukaudselt, 5 päeva kuus 13 kuu jooksul
Kõikides raviskeemides on kasutusel steroidid CNS profülaktikaks.	
Ara-C: tsütosiin-arabinosiid; 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/ööpäev) kombinatsioonis intensiivse kemoterapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniibravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniibravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniibravi kestus päevades esimese kemoterapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoterapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n = 50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n = 120), kes said standardset kemoterapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,9% vs. 31,6%). 4 aasta eeldatav üldine elulemus kohort 5

patsientide hulgas oli 83,6% võrreldes 44,8%-ga varasemas kontrollrühmas. Kohort 5-s said 20 patsienti 50-st (40%) hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

Tabel 4. Kemoteraapia raviskeem kasutamisel koos imatiniibiga uuringus I2301

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

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

G-CSF = granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor, VP-16 = etoposiid, MTX = metotreksaat, IV = intravenoosne, SC = subkutaanne, IT = intratekaalne, PO = suukaudne, IM = intramuskulaarne, ARA-C = tsütarabiin, CPM = tsüklofosfamiid, VCR = vinkristiin, DEX = deksametasoon, DAUN = daunorubiin, 6-MP = 6-merkaptopuriin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaas, PEG-ASP = PEG asparaginaas, MESNA = 2-merkaptotaannatriumsulfonaat, iii = või kuni MTX tase on < 0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy = grei

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

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

Kliinilised MDS/MPD uuringud

Imatiniibi kasutamise kogemused sellel näidustusel on väga vähesed ning põhinevad hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse määral. Kliinilist kasu või elulemuse suurenemist tõestavaid kontrollgrupiga uuringuid ei ole. Avatud, mitmekeskeselises 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. 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.

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

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) pikaaegsest jälgimisest. Need patsiendid said imatiniibi keskmiselt 47 kuud (vahemikus 24 päeva kuni 60 kuud). Nendest patsientidest kuuel ületab jälgimisperiood 4 aastat. Üksteist patsienti saavutasid kiire täieliku hematoloogilise ravivastuse; kümnel kadusid täielikult tsütogeneetilised kahjustused ja kadusid või vähenesid liitranskriptid RT-PCR mõõtmisel. Hematoloogiline ja tsütogeneetiline ravivastus püsis keskmiselt 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üleüldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniib kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskeselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti imatiniimiga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivset 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 keskmiselt 28 kuuks (vahemik 13...67 kuud). Patsientide vanus oli vahemikus 25...72 aastat. Peale selle kirjeldasid uurijad haigusjuhtude aruannetes sümptomaatika ja teiste organite funktsioonihäirete paranemist. Paranemist kirjeldati järgmiste organite/organsüsteemide häirete osas: südame, närvisüsteemi, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/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 mitmekeskuselises 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 resektiooni järel lokaalselt retsidiveeruva PDFSga, mida ei peetud edasisele operatiivsele ravile alluvaks. Peamine efektiivsuse näitaja oli objektiivne ravivastus. 12-st uuringuga liitunud patsiendist üheksal saavutati ravivastus, neist ühel täielik ja kaheksal osaline. Kolm osalise ravivastusega patsienti muudeti seejärel operatsiooni abil haigusvabaks. Uuringus B2225 oli keskmine ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest PDFS patsiendist vanuses 18 kuud kuni 49 aastat. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt said täiskasvanud patsiendid kas 400 mg (4 juhul) või 800 mg (1 juhul) imatiniibi ööpäevas. Viiel (5) patsiendil saavutati ravivastus, neist kolmel täielik ja kahel osaline. Avaldatud kirjanduse kohaselt oli ravi keskmine kestus vahemikus 4 nädalast kuni enam kui 20 kuuni. Translokatsioon t(17:22)[(q22;q13)], või selle geeniprodukt esines peaaegu kõigil imatiniibi ravivastuse saanutel.

PDFS pediaatrilistel patsientidel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/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 kineetilisi 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 ravimi imendumisele ei ole uuritud.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

võrreldes. N-demetüleeritud metaboliidi seostumine plasmavalkudega on analoogne toimeaine seostumisega.

Imatiniib ja N-demetüleeritud metaboliit koos andsid 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, tsütarabiin, erütromütsiin, flukonasool, hüdrosüüurea, norfloksatsiin, penisilliin V) pärssisid ainult erütromütsiin (IC_{50} 50 mikromol) ja flukonasool (IC_{50} 118 mikromol) imatiniibi metabolismi kliiniliselt olulisel määral.

Imatiniib oli *in vitro* CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4/5 markersubstraatide konkureeriv inhibiitor. K_i väärtused inimese maksa mikrosoomides olid vastavalt 27, 7,5 ja 7,9 mikromol/l. Imatiniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon patsientidel on 2...4 mikromol/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 mikromol) 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 ligikaudu 81% annusest, sellest osa väljaheites (68% annusest) ja osa uriinis (13% annusest). Muutumatult eritus 25% imatiniibi annusest (5% uriinis, 20% väljaheites), ülejäänud metaboliitidena.

Farmakokineetika plasmas

Tervetel vabatahtlikel oli suukaudse manustamise järgselt $t_{1/2}$ ligikaudu 18 tundi, mis viitab sellele, et annustamisskeem üks kord päevas on piisav. Suureneva 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 üks kord ööpäevas oli 1,5...2,5-kordne.

Populatsiooni farmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka lastel. 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 ravimi kumuleerumist, kui ööpäevast annust manustati korduvalt.

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

ööpäevas.

Organpuudulikkus

Imatiniib ja tema 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 happelise alfa-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 ilmnemise olulised individuaalsed erinevused, ei suurene imatiniibi ekspositsioon erineva raskusastmega maksapuudulikkusega patsientidel võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Rottidel ja koertel oli sihtelundiks maks. Mõlemal liigil täheldati kergelt kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme kergelt langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, ilmnemise 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 kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnemise 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie ülemineku epiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniibravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

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

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

Fertiilsuse uuringus manustati ravimit isastele rottidele 70 päeva jooksul enne paaritumist, mille tulemusena nende testiste ja epididüümise kaal ning eluvõimelise sperma protsent vähenesid annuse 60 mg/kg kasutamisel, mis on keha pindala aluseks võttes umbkaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Nimetatud toime ei ilmnemise annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnemise ka koertel 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 ilmnemise. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnemise emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnemise 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. F₁ fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimetata 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 kehapiinda aluseks võttes ligikaudu võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenev ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenu annuste ≤ 30 mg/kg kasutamisel.

Uusi sihtelundeid ei leitud noortel rottidel läbiviidud toksilisuse uuringus (10. kuni 70. päev pärast sündi), mille eesmärgiks oli avastada uusi sihtelundeid täiskasvanud rottidel. Noorte rottide toksilisuse uuringus täheldati toimet kasvule, tupe avanemisele ja eesnaha eraldumisele ligikaudu 0,3- kuni 2-kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m². Lisaks täheldati noortel rottidel suremust (pesast võõrutamise ajal) ligikaudu 2-kordse keskmise laste plasmakontsentratsiooni korral, mis saadi kasutades kõrgeimat soovituslikku annust 340 mg/m².

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 kardiomüopaatia (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist progresseeruvat nefropaatiat (emasloomadel) ja prepuutsiaal-näärmete 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/kartsinoome 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 toimetata tase (NOEL) oli 15 mg/kg/päevas. Neeru adenoom/kartsinoom, kusepõie ja ureetra papilloom, peensoole adenokartsinoom, kõrvalkilpnäärme adenoom, neerupealise beniigsed ja maliigsed medullaartuumorid ja mao mitteglandulaarse osa papilloomid/kartsinoomid olid täheldatavad annuse 60 mg/kg/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 toimetata tase (NOEL) oli 30 mg/kg/päevas.

Selle rottidel läbiviidud kartsinogeensusuuringu 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 kujutab keskkonnoahtu setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kopovidoon
Krospovidoon
Naatriumstearüülfumaraat
Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Letsitiin (soja) (E322)
Ksantaankummi (E415)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
2 aastat

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
21 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC/Aclar blister. Üks blister sisaldab 10 tabletti.

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pakend sisaldab 10, 20, 30, 60, 90, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pakend sisaldab 10, 30, 60 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks <ja käsitlemiseks>

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgur 76-78

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. aprill 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,
RO-011171 Bucharest
Rumeenia

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**

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama perioodilised ohutusaruanded juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107(c) punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutatada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/825/001 30 kapslit
EU/1/13/825/002 90 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Imatinib Actavis 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Actavis logo]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

24 kõvakapslit
48 kõvakapslit
60 kõvakapslit
96 kõvakapslit
120 kõvakapslit
180 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutatada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/825/003 24 kapslit
EU/1/13/825/004 48 kapslit
EU/1/13/825/019 60 kapslit
EU/1/13/825/005 96 kapslit
EU/1/13/825/006 120 kapslit
EU/1/13/825/007 180 kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib Actavis 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Actavis logo]

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 400 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 kõvakapslit
30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti ettekirjutusele.

8. KÖLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Imatinib Actavis 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 400 mg kõvakapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Actavis logo]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Exp

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab letsitiini (soja) (E322).
Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutatada ainult vastavalt arsti juhistele.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/825/008 10 tabletti
EU/1/13/825/009 20 tabletti
EU/1/13/825/010 30 tabletti
EU/1/13/825/011 60 tabletti
EU/1/13/825/012 90 tabletti
EU/1/13/825/013 120 tabletti
EU/1/13/825/014 180 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib Actavis 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 100 mg tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Actavis logo]

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab letsitiini (soja) (E322).
Lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutatada ainult vastavalt arsti juhiste.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/825/015 10 tabletti
EU/1/13/825/016 30 tabletti
EU/1/13/825/017 60 tabletti
EU/1/13/825/018 90 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Imatinib Actavis 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Actavis 400 mg tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Actavis logo]

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Actavis 50 mg kõvakapslid imatiniiib

Enne ravimi võtmist 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 Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist
3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Actavis on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatiniiib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

Imatinib Actavis on näidustatud:

- **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 teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanutel kasutatakse Imatinib Actavis't kroonilise müeloidse leukeemia hilise staadiumi (blastne kriis) raviks. Lastel ja noorukitel võib Imatinib Actavis't kasutada haiguse kõikide staadiumite raviks (krooniline, akstseleratsioonifaas ja blastne kriis).

- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) raviks.** Leukeemia on vere valgeliblede vähktõbi. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete vere valgeliblede (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Actavis't 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 Actavis nende rakkude kasvu.
- **Hüpereosinofiilse 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 Actavis nende rakkude kasvu.

- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist

Imatinib Actavis't määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Imatinib Actavis't ei tohi võtta

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

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga ilma Imatinib Actavis't võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Actavis'e 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 Actavis võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Actavis'e võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

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

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

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Actavis'ega võtate kehakaalus väga kiiresti juurde. Imatinib Actavis võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Sellel ajal, kui te võtate Imatinib Actavis't, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Samuti tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse ja kontrollitakse teie kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Actavis't kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia raviks ka lastel. Puudub kogemus Imatinib Actavis'e kasutamisest KML'i raviks alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Actavis't võtvatel lastel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapäraselt visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Actavis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid (nt paratsetamool) ja taimseid ravimeid (nt naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Actavis'e efektiivsust.

Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Actavis'e toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Actavis'e kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Actavis mõjutada teiste ravimite toimet.

Kui te kasutate trombivastaseid ravimeid, rääkige sellest oma arstile.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Imatinib Actavis ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Actavis'e kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Actavis'e ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Actavis'e võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end tunda ravimi kasutamise ajal uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see teiega juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega, kuni te end jälle hästi tunnete.

Imatinib Actavis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta

Arst on teile määranud Imatinib Actavis't, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Actavis võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

Ärge lõpetage Imatinib Actavis'e 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 koheselt ühendust oma arstiga.

Kui palju Imatinib Actavis't võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Actavis'e kapslit võtta.

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

Tavaline algannus on 600 mg, seega võetakse 12 kapslit **üks kord** päevas.

Arst võib teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ravimi ööpäevane annus on 800 mg (16 kapslit), peate te võtma 8 kapslit hommikul ja 8 kapslit õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**

On algannus 600 mg, mis võetakse sisse 12 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**

On algannus 400 mg, mis võetakse sisse 8 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

On algannuseks 100 mg, mis võetakse 2 kapslina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib teie arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse 8 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**

On annus 800 mg ööpäevas (16 kapslit), mis võetakse sisse 8 kapslina hommikul ja 8 kapslina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Actavis'e kapslit lapsele anda. Imatinib Actavis'e annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest.

Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML-i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL-i puhul. 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 Actavis't võtta

- **Võtke Imatinib Actavis sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Actavis't.
- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.** Ärge avage ega purustage kapsleid, väljaarvatud juhul, kui teil on neelamisega raskusi (nt lastel).
- Kui te ei suuda kapsleid neelata, võite need avada ja valada pulbri klaasi gaseerimata vee või õunamahla hulka.
- Kui te olete rase või rasestumisealine naine ja püüate kapsleid avada, tuleb teil nende sisu käsitseda ettevaatusega, vältimaks kokkupuudet naha ja silmadega või sissehingamist. Peske koheselt pärast kapslite avamist käsi.

Kui kaua Imatinib Actavis't võtta

Jätkake Imatinib Actavis'e võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Actavis't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Actavis't võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

Väga sageli (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st) **või sageli** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Kehakaalu kiire suurenemine. Imatinib Actavis'e ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, tugevad külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Actavis võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.

- Ootamatu verejooks või verevalumid (isegi kui te pole end vigastanud).

Aeg-ajalt (võivad ilmned kuni 1 inimesel 100'st) **või harva** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000'st):

- 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, tumeda värvusega uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (sooltegevuse 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 halvenemist, verejooks silmades.
- Valu puusas või raskused käimisega.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tunnused).
- Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu 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 südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kushappe ja kaltsiumi sisaldus ja madal fosfori sisaldus veres).
- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu/ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st):

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.

- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu suurenemine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Sage (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Anoreksia, kehakaalu langus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus, nõrkustunne.
- Uinumisraskused (unetus).
- Silmadest eritis koos sügelusega, silmade punetus ja turse (konjunktiviit), vesised silmad või hägune nägemine.
- Ninaverejooks.
- Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
- Sügelemine.
- Ebataoline 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 tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- Peoplesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise ilmingud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Actavis sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Üks kapsel sisaldab 50 mg imatiniibi (mesilaadina). Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, kroskovidoon, naatriumsterüülfumaraat, ränidioksiid (kolloidne hüdrofoobne ja kolloidne veevaba).
Kapsli kest: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172).

Trükitint: šellak, must raudoksiid (E 172), propüleenglükool, ammoniaagilahus, kaaliumvesinikoksiid.

Kuidas Imatinib Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapsel, millel on helekollane kapslikaas ja helekollane kapslikeha, musta tindiga trükitud tähis "50 mg". Kapslis on helekollane pulber.

Pakendi suurused:

Kapslid on pakendatud 30 või 90 kapslit sisaldavatesse alumiiniumblistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Island

Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabe allikad**

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Actavis 100 mg kõvakapslid imatinib

Enne ravimi võtmist 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 Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist
3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse

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

Imatinib Actavis on näidustatud:

- **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 teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanutel kasutatakse Imatinib Actavis't kroonilise müeloidse leukeemia hilise staadiumi (blastne kriis) raviks. Lastel ja noorukitel võib Imatinib Actavis't kasutada haiguse kõikide staadiumite raviks (krooniline, akstseleratsioonifaas ja blastne kriis).

- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) raviks.** Leukeemia on vere valgeliblede vähktõbi. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete vere valgeliblede (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Actavis't 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 Actavis nende rakkude kasvu.
- **Hüpereosinofiilse 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 Actavis nende rakkude kasvu.

- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist

Imatinib Actavis't määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Imatinib Actavis't ei tohi võtta

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

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga ilma Imatinib Actavis't võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Actavis'e 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 Actavis võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Actavis'e võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

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

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

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Actavis'ega võtate kehakaalus väga kiiresti juurde. Imatinib Actavis võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Sellel ajal, kui te võtate Imatinib Actavis't, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Samuti tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse ja kontrollitakse teie kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Actavis't kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia raviks ka lastel. Puudub kogemus Imatinib Actavis'e kasutamisest KML'i raviks alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Actavis't võtvatel lastel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapäraselt visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Actavis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid (nt paratsetamool) ja taimseid ravimeid (nt

naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Actavis'e efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Actavis'e toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Actavis'e kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Actavis mõjutada teiste ravimite toimet.

Kui te kasutate trombivastaseid ravimeid, rääkige sellest oma arstile.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Imatinib Actavis ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Actavis'e kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Actavis'e ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Actavis'e võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end tunda ravimi kasutamise ajal uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see teiega juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega, kuni te end jälle hästi tunnete.

Imatinib Actavis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta

Arst on teile määranud Imatinib Actavis't, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Actavis võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

Ärge lõpetage Imatinib Actavis'e 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 koheselt ühendust oma arstiga.

Kui palju Imatinib Actavis't võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Actavis'e kapslit võtta.

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

Tavaline algannus on 600 mg, seega võetakse 6 kapslit **üks kord** päevas.

Arst võib teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus.

Kui teie ravimi ööpäevane annus on 800 mg (8 kapslit), peate te võtma 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**

On algannus 600 mg, mis võetakse sisse 6 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**

On algannus 400 mg, mis võetakse sisse 4 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

On algannuseks 100 mg, mis võetakse 1 kapslina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib teie arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse 4 kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**

On annus 800 mg ööpäevas (8 kapslit), mis võetakse sisse 4 kapslina hommikul ja 4 kapslina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Actavis'e kapslit lapsele anda. Imatinib Actavis'e annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest. Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML-i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL-i puhul. 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 Actavis't võtta

- **Võtke Imatinib Actavis sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Actavis't.
- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.** Ärge avage ega purustage kapsleid, väljaarvatud juhul, kui teil on neelamisega raskusi (nt lastel).
- Kui te ei suuda kapsleid neelata, võite need avada ja valada pulbri klaasi gaseerimata vee või õunamahla hulka.
- Kui te olete rase või rasestumisealine naine ja püüate kapsleid avada, tuleb teil nende sisu käsitseda ettevaatusega, vältimaks kokkupuudet naha ja silmadega või sissehingamist. Peske koheselt pärast kapslite avamist käsi.

Kui kaua Imatinib Actavis't võtta

Jätkake Imatinib Actavis'e võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Actavis't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Actavis't võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

Väga sageli (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st) **või sageli** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Kehakaalu kiire suurenemine. Imatinib Actavis'e ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).

- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, tugevad külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Actavis võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (isegi kui te pole end vigastanud).

Aeg-ajalt (võivad ilmned kuni 1 inimesel 100'st) **või harva** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000'st):

- 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, tumeda värvusega uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (sooltegevuse häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvsüsteemi 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 halvenemist, verejooks silmades..
- Valu puusas või raskused 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).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu 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 südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusihaappe ja kaltsiumi sisaldus ja madal fosfori sisaldusveres).
- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu/ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest koheselt oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st):

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu suurenemine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Sage (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Anoreksia, kehakaalu langus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus, nõrkustunne.
- Uinumiskeskkonnad (unetus).
- Silmadest eritis koos sügelusega, silmade punetus ja turse (konjunktiviit), vesised silmad või hägune nägemine.
- Ninaverejooks.
- Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
- Sügelemine.
- Ebataoline 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 tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- Peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise ilmingud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Actavis sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Üks kapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

Teised koostisosad on:

Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, krosopovidoon, naatriumsterüülfumaraat, ränidioksiid (kolloidne hüdrofoobne ja kolloidne veevaba).

Kapsli kest: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172).

Trükitint: šellak, must raudoksiid (E 172), propüleenglükool, ammoniaagilahus, kaaliumvesinikoksiid.

Kuidas Imatinib Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapsel, millel on heleoranž kapslikaas ja heleoranž kapslikeha, musta tindiga trükitud tähis "100 mg". Kapslis on helekollane pulber.

Pakendi suurused:

Kapslid on pakendatud 24, 48, 60, 96, 120, 180 kapslit sisaldavatesse alumiinium- blistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Island

Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvija
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabe allikad**

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Imatinib Actavis 400 mg, kõvakapslid imatiniiib

Enne ravimi võtmist 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 või apteekriga.
- 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 või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist
3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Actavis on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatiniiib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Nende hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

Imatinib Actavis on näidustatud:

- **kroonilise müeloidse leukeemia (KML) raviks.** Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Tavaliselt aitavad valged vererakud organismil võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanutel kasutatakse Imatinib Actavis't kroonilise müeloidse leukeemia hilise staadiumi (blastne kriis) raviks. Lastel ja noorukitel võib Imatinib Actavis't kasutada haiguse kõikide staadiumite raviks (krooniline, akstseleratsioonifaas ja blastne kriis).

- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) raviks.** Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Tavaliselt aitavad valged vererakud organismil võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Actavis't kasutatakse täiskasvanutel:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) raviks.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Actavis 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 Actavis nende rakkude kasvu.

– **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist

Imatinib Actavis't määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Imatinib Actavis't ei tohi võtta

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

–

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga enne kui hakkate Imatinib Actavis't võtma.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Actavis'e 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 Actavis võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Actavis'e võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest oma arsti enne Imatinib Actavis'e võtmist.**

Imatinib Actavis'e kasutamise ajal võite te olla tavapärasest tundlikum päikese kiirgusele. Oluline on, et te kasutaksite nahka katvat riidetust ja kõrge päikesekaitsefaktori (SPF) sisaldusega päikesekreemi. Neid ettevaatusabinõusid tuleb rakendada ka lastel.

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Actavis'ega võtate kehakaalus väga kiiresti juurde. Imatinib Actavis võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Imatinib Actavis'e võtmise ajal kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Ravi ajal tehakse teile regulaarselt vereanalüüse ja kontrollitakse kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Actavis't kasutatakse KML raviks ka lastel. Puudub kogemus Imatinib Actavis'e kasutamisest alla 2 aastaste laste KML ravis. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Actavis't võtvatel lastel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapärastel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Actavis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid (nt paratsetamool) ja taimseid ravimeid (nt

naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Actavis'e efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Actavis'e toime kas nõrgeneda või tugevneda suurendades kõrvaltoimete esinemissagedust või muutes Imatinib Actavis'e kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Actavis 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 Actavis ei ole raseduse ajal soovitatav, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile raseduse ajal Imatinib Actavis'e kasutamisega seotud võimalikest riskidest.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Ravi ajal Imatinib Actavis'ega ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Actavis'e võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end tunda ravimi kasutamise ajal uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see teiega juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega kuni tunnete end jälle hästi.

Imatinib Actavis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta

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

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

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

Kui palju Imatinib Actavis't võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Actavis'e kapslit võtta.

Kui te saate KML ravi:

Tavaline algannus on 600 mg, seega võetakse 1 kapsel 400 mg ja 2 kapslit 100 mg **üks kord** ööpäevas.

Arst võib teile raviks määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevane ravimiannus on 800 mg (2 kapslit), peate te võtma 1 kapsli hommikul ja 1 kapsli õhtul.

Kui te saate Ph-positiivse ALL ravi:

Algannus on 600 mg, seega võetakse 1 400 mg kapsel ja 2 100 mg kapslit **üks kord** ööpäevas.

Kui te saate MDS/MPD ravi:

Algannus on 400 mg, mille saamiseks võetakse üks kapsel **üks kord** ööpäevas.

Kui te saate HES/KEL ravi:

Algannuseks on 100 mg, mille saamiseks võetakse üks 100 mg kapsel **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 mg-ni, mille saamiseks võetakse üks 400 mg kapsel **üks kord** ööpäevas.

Kui te saate PDFS ravi:

Annus on 800 mg ööpäevas (2 kapslit), mille saamiseks võetakse 1 kapsel hommikul ja 1 kapsel õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Actavis kapslit lapsele anda. Imatinib Actavis'e annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest.

Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML-i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL-i puhul. 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 Actavis't võtta

- **Võtke Imatinib Actavis't söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Actavis't.
- **Neelake kapslid tervelt koos suure klaasitäie veega.** Ärge avage ega purustage kapsleid, väljaarvatud juhul, kui teil on neelamisega raskusi (nt lastel).
- Kui te ei suuda kapsleid neelata, võite need avada ja valada pulbri klaasi gaseerimata vee või õunamahla hulka:
- Kui te olete rase või rasestumisealine naine ja püüate kapsleid avada, tuleb teil nende sisu käsitseda ettevaatusega, vältimaks kokkupuudet naha ja silmadega või sissehingamist. Peske koheselt pärast kapslite avamist käsi.

Kui kaua Imatinib Actavis't võtta

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

Kui te võtate Imatinib Actavis't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Actavis't võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Väga sageli (võib esineda enam kui 1 inimesel 10st) **või sageli** (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- Kehakaalu kiire suurenemine. Imatinib Actavis ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).

- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Actavis võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (kui te pole ennast vigastanud).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) **või harva** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südamehäirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsuhäirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, heledat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Nahalööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neerude 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.
- Valu puusas või käimisraskused.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tundemärgid).
- Äkki tekkiv naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida nimetatakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu 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 südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusihaappe ja fosfori sisaldus ning madal kaltsiumi sisaldus veres).
- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu ja ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Teised kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- Peavalu või väsimustunne.

- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Nahalööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu imatiniibravi ajal või pärast ravi.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu suurenemine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- Anoreksia, kehakaalu langus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus või nõrkustunne.
- Unetus.
- Silmadest eritis koos sügelusega, silmade punetus ja turse (konjunktiviit), vesised silmad või hägune nägemine.
- Ninaverejooks.
- Kõhuvalu või –turse, kõhupuhitus, kõrvetised või kõhukinnisus.
- Sügelemine.
- Ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine.
- Käte või jalgade tuimus.
- Haavandid suus.
- Liigesvalu tursetega.
- Suukuivus, nahakuivus või silmade kuivus.
- Naha tundlikkuse vähenemine või suurenemine.
- Nahaõhetus, külmavärinad või öine higistamine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- Peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga**.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise ilmingud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Actavis sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Iga kapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Abiained on:

Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, kroskovidoon, naatriumstearüülfumaraat, ränidioksiid (kolloidne hüdrofoobne ja kolloidne veevaba).

Kapsli kest: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E171) ja must raudoksiid (E172).

Trükitint: šellak glasuur-45%, must raudoksiid (E 172), propüleenglükool, ammooniumhüdroksiid 28%.

Kuidas Imatinib Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapsel, millel on oranž läbipaistmatu kapslikaas ja kapslikeha ja musta tindiga trükitud tähis “400 mg”. Kapslis on helekollane pulber.

Pakendi suurused:

Kapslid on pakendatud alumiinium blistritesse, pakendis 10, 30, 60 või 90 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

Müügiloo hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Island

Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabe allikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Actavis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid imatiniib

Enne ravimi võtmist 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 Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist
3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Actavis on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatiniib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

Imatinib Actavis on näidustatud:

- **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 teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanutel kasutatakse Imatinib Actavis't kroonilise müeloidse leukeemia hilise staadiumi (blastne kriisi) raviks. Lastel ja noorukitel võib Imatinib Actavis't kasutada haiguse kõikide staadiumite raviks (krooniline, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) ravis.** Leukeemia on vere valgeliblede vähktõbi. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete vere valgeliblede (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Actavis't kasutatakse täiskasvanutel ka:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Actavis nende rakkude kasvu.
- **Hüpereosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse

eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Actavis nende rakkude kasvu.

- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist

Imatinib Actavis't määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Imatinib Actavis't ei tohi võtta

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

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga enne Imatinib Actavis'e võtmist.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Actavis'e 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 Actavis võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Actavis'e võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

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

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

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Actavis'ega võtate kehakaalus väga kiiresti juurde. Imatinib Actavis võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Sellel ajal, kui te võtate Imatinib Actavis't, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Samuti tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse ja kontrollitakse teie kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Actavis't kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia raviks ka lastel. Puudub kogemus Imatinib Actavis'e kasutamisest KML'i raviks alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Actavis't võtvatel lastel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapärastel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Actavis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid (paratsetamool) ja taimseid ravimeid (nt naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Actavis'e efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Actavis'e toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Actavis'e kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Actavis mõjutada teiste ravimite toimet.

Kui te kasutate trombivastaseid ravimeid, rääkige sellest oma arstile.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Imatinib Actavis ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Actavis'e kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Actavis'e ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Actavis'e võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end tunda ravimi kasutamise ajal uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see teiega juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega, kuni te end jälle hästi tunnete.

Imatinib Actavis sisaldab letsitiini (soja)

Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ärge seda ravimit kasutage.

Imatinib Actavis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta

Arst on teile määranud Imatinib Actavis't, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Actavis võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

Ärge lõpetage Imatinib Actavis'e 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 koheselt ühendust oma arstiga.

Kui palju Imatinib Actavis't võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Actavis'e tabletti võtta.

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

Tavaline algannus on 600 mg, seega võetakse 6 tabletti **üks kord** päevas.

Arst võib teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ravimi ööpäevane annus on 800 mg (8 tabletti), peate te võtma 4 tabletti hommikul ja 4 tabletti õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**

On algannus 600 mg, mis võetakse sisse 6 tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**

On algannus 400 mg, mis võetakse sisse 4 tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

On algannuseks 100 mg, mis võetakse 1 tabletina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib teie arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse 4 tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**

On annus 800 mg ööpäevas (8 tabletti), mis võetakse sisse 4 tabletti hommikul ja 4 tabletti õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Actavis'e tabletti lapsele anda. Imatinib Actavis'e annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest.

Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML-i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL-i puhul. 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 Actavis't võtta

- **Võtke Imatinib Actavis sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Actavis't.

Imatinib Actavis 100 mg tabletid:

- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.**

Tabletti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kui te ei suuda tablette neelata, võite need lahustada klaasitäies gaseerimata vees või mineraalvees või õunamahlas:

- Võtke ligikaudu 50 ml vedelikku iga 100 mg tableti jaoks.
- Segage lusikaga kuni tabletid lagunevad täielikult.
- Kõik klaasis olev tuleb manustada koheselt peale tableti lahustumist. Klaasi sisepinnale võivad jääda tabletiosakeste jäljed.

Kui kaua Imatinib Actavis't võtta

Jätkake Imatinib Actavis'e võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Actavis't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Actavis't võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

Väga sageli (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st) **või sageli** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Kehakaalu kiire suurenemine. Imatinib Actavis'e ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, tugevad külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Actavis võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (isegi kui te pole end vigastanud).

Aeg-ajalt (võivad ilmned kuni 1 inimesel 100'st) **või harva** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000'st):

- 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, tumeda värvusega uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (sooltetegevuse häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete tunnused 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 halvenemist, verejooks silmades.
- Valu puusas või raskused käimisega.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tunnused).
- Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu 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 südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusihaape ja kaltsiumi sisaldus ja madal fosfori sisaldus veres).
- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu/ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest kohe selts oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st):

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu suurenemine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Sage (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

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

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- Peopesade ja jätalaldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, kaitstuna niiskuse eest.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise ilmingud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Actavis sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Üks tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, krosповidoon, naatriumsterüülfumaraat, ränidioksiid (koloidne hüdrofoobne ja koloidne veevaba), osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol, talk, kollane raudoksiid (E172), , titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), letsitiin (soja) (E322), ksantaankummi (E415).

Kuidas Imatinib Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Ümmargused, kaksikkumerad tumekollased kuni pruunikad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud firma logo ja teisele küljele „36“ koos poolitusjoonega.

Pakendi suurused:

Tabletid on pakendatud 10, 20, 30, 60, 90, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavatesse alumiiniumblistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Island

Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabe allikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Actavis 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid imatiniib

Enne ravimi võtmist 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 Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist
3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Actavis ja milleks seda kasutatakse

Imatinib Actavis on ravim, mis sisaldab toimeainet nimega imatiniib. See ravim toimib, pärssides allpool loetletud haiguste korral ebanormaalsete rakkude kasvu. Haiguste hulka kuuluvad mõned vähitüübid.

Imatinib Actavis on näidustatud:

- **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 teatud ebanormaalsete valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanutel kasutatakse Imatinib Actavis't kroonilise müeloidse leukeemia hilise staadiumi (blastne kriisi) raviks. Lastel ja noorukitel võib Imatinib Actavis't kasutada haiguse kõikide staadiumite raviks (krooniline, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

- **Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoblastse leukeemia (Ph-positiivne ALL) ravis.** Leukeemia on vere valgeliblede vähktõbi. Vere valgelibled aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Äge lümfoblastne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul teatud ebanormaalsete vere valgeliblede (nimetatakse lümfoblastideks) kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Imatinib Actavis't kasutatakse täiskasvanutel ka:

- **Müelodüsplastiliste/müeloproliferatiivsete haiguste (MDS/MPD) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul mõnede vererakkude kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Actavis nende rakkude kasvu.
- **Hüpereosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL) ravis.** Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse

eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Actavis nende rakkude kasvu.

- **Protuberantne dermatofibrosarkoom (PDFS).** PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Actavis pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutame nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Actavis'e võtmist

Imatinib Actavis't määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Imatinib Actavis't ei tohi võtta

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

Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga enne Imatinib Actavis'e võtmist.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Actavis'e 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 Actavis võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.
- kui teil tekivad Imatinib Actavis'e võtmise ajal verevalumid, verejooksud, palavik, väsimus ja segasus, võtke oma arstiga ühendust. See võib olla märk veresoonte kahjustusest, mida tuntakse nimega trombootiline mikroangiopaatia (TMA).

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

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

Informeerige oma arsti otsekohe, kui te ravi jooksul Imatinib Actavis'ega võtate kehakaalus väga kiiresti juurde. Imatinib Actavis võib põhjustada vee peetumist organismis (raske vedelikupeetus).

Sellel ajal, kui te võtate Imatinib Actavis't, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Samuti tehakse teile korrapäraselt vereanalüüse ja kontrollitakse teie kehakaalu.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Actavis't kasutatakse kroonilise müeloidse leukeemia raviks ka lastel. Puudub kogemus Imatinib Actavis'e kasutamisest KML'i raviks alla 2-aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Actavis't võtvatel lastel võib kasv olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib kasvu korrapärastel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Actavis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid (paratsetamool) ja taimseid ravimeid (nt naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Actavis'e efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Actavis'e toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Actavis'e kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Actavis mõjutada teiste ravimite toimet.

Kui te kasutate trombivastaseid ravimeid, rääkige sellest oma arstile.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Imatinib Actavis ei ole raseduse ajal soovitatav välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik, kuna see võib kahjustada teie last. Arst räägib teile Imatinib Actavis'e kasutamisega seotud võimalikest riskidest raseduse ajal.
- Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Imatinib Actavis'e ravi ajal ja kuni 15 päeva pärast ravi lõpetamist ei tohi last rinnaga toita, kuna see võib kahjustada teie last.
- Patsientidel, kes on mures oma viljakuse pärast Imatinib Actavis'e võtmise ajal, on soovitatav pidada nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite end tunda ravimi kasutamise ajal uimasena või unisena või teie nägemine võib hägustuda. Kui see teiega juhtub, ärge juhtige autot ja ärge töötage masinatega, kuni te end jälle hästi tunnete.

Imatinib Actavis sisaldab letsitiini (soja)

Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ärge seda ravimit kasutage.

Imatinib Actavis sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Imatinib Actavis't võtta

Arst on teile määranud Imatinib Actavis't, kuna teil on tõsine haigus. Imatinib Actavis võib aidata teil selle haigusega võidelda.

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

Ärge lõpetage Imatinib Actavis'e 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 koheselt ühendust oma arstiga.

Kui palju Imatinib Actavis't võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Actavis'e tabletti võtta.

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

Soovituslik algannus on 600 mg, seega võetakse üks 400 mg tablett ja kaks 100 mg tabletti **üks kord** päevas.

Arst võib teile määrata suurema või väiksema annuse, sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ravimi ööpäevane annus on 800 mg (2 tabletti), peate te võtma ühe tableti hommikul ja ühe tableti õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL'i:**

On algannus 600 mg, mille saamiseks võetakse üks 400 mg tablett pluss kaks 100 mg tabletti **üks kord** ööpäevas

- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**

On algannus 400 mg, mis võetakse sisse ühe tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

On algannuseks 100 mg, mis võetakse sisse ühe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib teie arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse ühe 400 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**

On annus 800 mg ööpäevas (2 tabletti), mille saamiseks võetakse üks tablett hommikul ja teine tablett õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Actavis'e tabletti lapsele anda. Imatinib Actavis'e annus sõltub teie lapse seisundist, kehakaalust ja pikkusest.

Ööpäevane annus lastel ei tohi ületada 800 mg KML-i puhul ning 600 mg Ph-positiivse ALL-i puhul. 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 Actavis't võtta

- **Võtke Imatinib Actavis sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Actavis't.

Imatinib Actavis 400 mg tabletid:

- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.**

Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti poolitamiseks.

Kui te ei suuda tablette neelata, võite need lahustada klaasitäies gaseerimata vees või mineraalvees või õunamahlas:

- Võtke ligikaudu 200 ml vedelikku iga 400 mg tableti jaoks.
- Segage lusikaga kuni tabletid lagunevad täielikult.
- Kõik klaasis olev tuleb manustada koheselt peale tableti lahustumist. Klaasi sisepinnale võivad jääda tabletiosakeste jäljed.

Kui kaua Imatinib Actavis't võtta

Jätkake Imatinib Actavis'e võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Actavis't rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Actavis't võtta

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

Väga sageli (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st) **või sageli** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

- Kehakaalu kiire suurenemine. Imatinib Actavis'e ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).
- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, tugevad külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Actavis võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (isegi kui te pole end vigastanud).

Aeg-ajalt (võivad ilmned kuni 1 inimesel 100'st) **või harva** (võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000'st):

- 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, tumeda värvusega uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (sooltegevuse häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete tunnused 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 halvenemist, verejooks silmades.
- Valu puusas või raskused käimisega.
- Tuimad või külmad varbad ja sõrmed (Raynaud' sündroomi tunnused).
- Äkiline naha turse ja punetus (nahapõletiku tunnused, mida kutsutakse tselluliidiks).
- Kuulmishäired.
- Lihasnõrkus ja lihasspasmid koos südame rütmihäiretega (vere kaaliumisisalduse muutuste tunnused).
- Verevalumid.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu 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 südametöö, uriini hägusus, väsimus ja/või ebamugavustunne liigestes koos normist kõrvalekaldunud laboratoorsete näitajatega (nt kõrge kaaliumi, kusihaape ja kaltsiumi sisaldus ja madal fosfori sisaldus veres).

- Verehüübed väikestes veresoontes (trombootiline mikroangiopaatia).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Koosesinev laialdane tõsine lööve, iiveldus, palavik ja teatud valgeliblede kõrge sisaldus veres või naha või silmade kollakaks värvumine (kollatõve nähud) koos õhupuudusega, valu/ebamugavustunne rinnus, uriini hulga oluline vähenemine ning janu jne (raviga seotud allergilise reaktsiooni nähud).
- Krooniline neerupuudulikkus.
- B-hepatiidi infektsiooni taastekkimine (reaktiveerumine), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

Kui teil tekib midagi loetletust, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Väga sage (võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10'st):

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu imatiniibravi ajal või pärast ravi lõppu.
- Tursed, näiteks hüppeliigete piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu suurenemine.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Sage (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10'st):

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

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- Peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse, millega võib kaasneda pakitsustunne ja põletav valu.
- Valulikud ja/või villidega nahakahjustused.
- Kasvu aeglustumine lastel ja noorukitel.

Kui mõni neist tugevalt teid häirib, **rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Imatinib Actavis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, kaitstuna niiskuse eest.

Ärge kasutage ühtegi pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise ilmingud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Actavis sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina). Üks tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, kopovidoon, kropsovidoon, naatriumsterüülfumaraat, ränidioksiid (kolloidne hüdrofoobne ja kolloidne veevaba), osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol, talk, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), letsitiin (soja) (E322), ksantaankummi (E415).

Kuidas Imatinib Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Actavis 400 mg tabletid:

Ovaalsed, kaksikkumerad tumekollased kuni pruunikad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud firma logo ja teisele küljele „37“ koos poolitusjoonega.

Pakendi suurused:

Tabletid on pakendatud 10, 30, 60 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavatesse alumiiniumblistritesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Island

Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Muud teabe allikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud