

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane kuni pruunikasoranž ümmargune õhukese polümeerikattega tablett poolitusjoonega ühel küljel. Tabletil on pimetrükk „IT“ ja „1“ mõlemal pool poolitusjoont. Õhukese polümeerikattega tableti läbimõõt on ligikaudu 9 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane kuni pruunikasoranž piklik õhukese polümeerikattega tablett poolitusjoonega ühel küljel. Tabletil on pimetrükk „IT“ ja „4“ mõlemal pool poolitusjoont. Õhukese polümeerikattega tableti pikkus on on ligikaudu 20 mm ja laius ligikaudu 10 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Teva B.V. on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL, Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmaavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ KML laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis.
- Ph+ KML täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoteraapiana täiskasvanutel, kellel on retsidiiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanute raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- täiskasvanute raviks, kellel on kaugelearenenud hüpereosinofiilne sündroom (HES) ja/või krooniline eosinofiilne leukeemia (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa geeni muutustega.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatinib Teva B.V. on näidustatud:

- täiskasvanutel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloolumulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanutel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST reseksiooni. Madala või väga madala retsidiivi tekkeriskiga patsiendid ei tohi adjuvantravi saada.
- täiskasvanutel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanutele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud PDFS 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 objektiivse ravivastuse määral mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST ja PDFS-ga täiskasvanud patsientidel ja retsidiivivabal elulemusel GIST adjuvantravi korral. 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 määrata ainult arst, kellel on vastavad kogemused pahaloolumuliste hematoloogiliste kasvajate ja maliigsete sarkoomidega patsientide ravis.

Annustele 400 mg ja suuremad (vt soovitusel allpool) on saadaval 400 mg õhukese polümeerikattega tablett.

Muudele annustele peale 400 mg ja 800 mg (vt soovitusel allpool) on saadaval 100 mg õhukese polümeerikattega tablett.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalsete ärritusnähtude tekkeriski. Annused 400 mg või 600 mg võib manustada üks kord päevas, annus 800 mg tuleks aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul.

Patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama, võib tableti lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas. Vajalik hulk tablette lahustatakse sobivas koguses vedelikus (ligikaudu 50 ml vedelikku on tarvis 100 mg tableti ja 200 ml vedelikku 400 mg tableti jaoks), lusikaga segades. Tekkinud suspensioon tuleb manustada koheselt pärast tablettide täielikku lagunemist.

Annustamine täiskasvanutele KML korral

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

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

Annuse suurendamist 600 mg-lt maksimaalselt 800 mg-le (manustatuna 400 mg kaks korda ööpäevas) blastses kriisis patsientidel, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – üks hommikul ja üks õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvul pediaatrilistel patsientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Puudub kogemus alla 2-aastaste laste raviks.

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

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatinib Teva B.V. 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: praeguste andmete kohaselt on imatinibi 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). Imatinibi-ravi kestus võib varieeruda sõltuvalt valitud skeemist, kuid üldjuhul on pikemaajalisem imatinibi manustamine andnud paremaid tulemusi.

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

Annustamine lastele Ph+ ALL korral

Lastel tuleb annustamise aluseks võtta kehapiindala (mg/m^2). Ph+ ALL korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 600 mg).

Annustamine MDS/MPD korral

Imatinib Teva B.V. soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas.

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

Annustamine HES/KEL korral

HES/KEL puhul on Imatinib Teva B.V. soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST korral

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise GIST täiskasvanud patsientidel on Imatinib Teva B.V. soovitatav annus 400 mg ööpäevas.

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

Ravi kestus. GIST patsientide kliinilistes uuringutes jätkati imatiniib-ravi kuni haiguse progresseerumiseni. Andmete analüüsi ajaks oli ravi ravi mediaankestus 7 kuud (7 päeva kuni 13 kuud). Ei ole uuritud kuidas mõjub ravi katkestamine pärast positiivse ravitulemuse saavutamist.

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

Annustamine PDFS korral

Imatinib Teva B.V. soovitatav annus PDFS täiskasvanud patsientidel on 800 mg ööpäevas.

Annuse korrigeerimine kõrvaltoimete esinemisel

Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

Kui imatiniibi kasutamisel tekib raske mittehematoloogiline 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 madalama ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600 mg-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel annuselt 340 mg/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske neutropeenia ja trombotsütopeenia korral soovitatakse annuseid vähendada või ravi katkestada 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 trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75x10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniib-ravi vähendatud annusega 300 mg
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv on < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte

	trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniibi-ravi vähendatud annusega 260 mg/m^2 .
KML blastne kriis ja Ph+ ALL (algannus 600 mg)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenია on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenია ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 400 mg . 3. Kui tsütopeenია kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 300 mg . 4. Kui tsütopeenია 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 taas alustada ravi annusega 300 mg .
Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m^2)	^a Neutrofiilide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollida, kas tsütopeenია on seotud leukeemiaga (luuüdi aspiraati või biopsia). 2. Kui tsütopeenია ei ole seotud leukeemiaga, vähendada imatiniibi annust kuni annuseni 260 mg/m^2 . 3. Kui tsütopeenია kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m^2 . 4. Kui tsütopeenია 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 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 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 annusega 600 mg . 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüüte on $< 50 \times 10^9/l$, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniib-ravi vähendatud annusega 400 mg .
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

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

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

Maksafunktsiooni häire klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

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

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

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 inhibiitorite, asooli tüüpi seenevastaste ainete, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (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 hüpötüreoidismi 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 (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksapuudulikkusega (kerge, keskmine 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, kaasa arvatud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhte. Kui imatiniibi kombineeritakse suurte kemoterapia 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

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

Südamehaigusega patsiendid

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

Hüpereosinofiilse sündroomiga (HES) patsientidel, kellel esineb HES rakkude varjatud infiltratsioon südamelihasesse, on üksikuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon, mida seostatakse HES rakkude lagunemisega imatiniib-ravi alustamisel. 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 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 ravi Imatinib Teva B.V.'ga 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 türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mis vajasis maksasiirdamist või lõppesid surmaga.

Enne ravi alustamist Imatinib Teva B.V.'ga 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 Teva B.V. 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).

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniib-ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeeniat või 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 standardsete ravijuhendite järgi.

Lapsed

Lastel ja puberteedieelsetel noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. Pikaajalise imatiniibravi kaugtulemused laste kasvule on teadmata. Seetõttu soovitatakse imatiniibravi saavate laste kasvu tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärsvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, sh ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid, näiteks 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 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

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

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada 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 triasolobensodiasepiinid, dihidropüridiinsed kaltsiumikanalite blokaatorid, teatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu statiinid jne).

Et teadaolevalt on imatiniibi kasutamisel suurenenud risk verejooksu (nt hemorraagia) tekkeks, tuleb antikoagulantravi vajadusel kumariini derivaatide, nt varfariini asemel patsientidele manustada madalmolekulaarset või tavalist hepariini.

In vitro püsib 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 kitsas terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoproloolravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

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

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

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

Imatiniibi ja kemoterapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus Ph+ ALL patsientidel on olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoterapia võimalikud koostoimed ei ole täpselt määratletud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nagu hepatotoksilisus, müelosupressioon või teised, võivad 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 peab soovitama ravi ajal efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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% värskest diagnoositud patsientidel, 4% hilises kroonilises staadiumis patsientidel kellel ravi interferooniga oli ebaõnnestunud, 4% aktseleeratsiooni faasis 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), kasvajasisesid verejookse (kolmel patsiendil) või mõlemat (ühel patsiendil). Seedetrakti verejooksud võisid pärineda seedetraktis paiknevatest kasvajatest (vt lõik 4.4). Seedetrakti ja kasvaja verejooksud võivad olla rasked ja mõnikord ka letaalsed. Kõige sagedamini täheldatud ($\geq 10\%$) ravimiga seotud kõrvaltoimed olid mõlemal juhul kerge iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, väsimus, lihaskrambid ja lööve. Pindmised tursed esinesid sageli kõigis uuringutes ja neid kirjeldati peamiselt periorbitaalsete või alajäsemete tursetena. Siiski olid need tursed harva rasked ja neid võib vajadusel ravida diureetikumide, teiste toetavate abinõude või imatiniibi annuse vähendamisega.

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoteraapia annustega,

täheldati mööduvat maksatoksilisust maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja hüperbilirubineemiaga. Kuigi lastel on seni kirjeldatud vähe kõrvaltoimeid, on need ohutusala andmete vähesust arvestades sarnased ohutusprofiiliga täiskasvanud patsientidel Ph+ ALL korral. Kuigi ohutusala 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 tõsised või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, südame paispuudulikkuse ja neerupuudulikkuse kompleksse kliinilise pildiga. Laste kliinilistes uuringutes ei olnud erinevaid ohutusala leide.

Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kui üksiku juht, 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, nasofarüngiit, kopsupõletik¹, 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, febrilne neutropeenia</i>
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia</i>
<i>Harv:</i>	<i>Hemolüütiline aneemia</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	<i>Anoreksia</i>
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, hüpofosfateemia, söögiisu vähenemine, dehüdratsioon, podagra, hüperurikeemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, hüponatreemia</i>
<i>Harv:</i>	<i>Hüperkaleemia, hüpomagneemia</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, hüpoesteesia</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>	Vertigo, tinnitus, kuulmise kaotus
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, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
<i>Teadmata:</i>	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Düspnoe, epistaksis, köha
<i>Aeg-ajalt:</i>	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, põletikuline soolehaigus
<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 febrilne 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 lihhen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihas-skeleti valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu 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, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

- * Nendest kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt imatiniibi turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad kõrvaltoime teatised ja ka tõsised kõrvaltoimed hetkel käimasolevatest uuringutest, laiendatud juurdepääsu programmide, kliinilise farmakoloogia uuringutest ja kinnitamata näidustuste uuringutest. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatamisel on populatsiooni suurus teadmata, siis ei ole alati võimalik usaldusväärselt kindlaks määrata nende esinemissagedust või tõestada põhjuslikku seost imatiniibi plasmakontsentratsiooniga.
- 1 Pneumooniast teatati kõige sagedamini transformeerunud KML patsientidel ja GIST patsientidel.
 - 2 Peavalu oli kõige 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 imatiniib-ravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.
 - 10 Lihask-skeleti valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.
 - 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kauglearenenud haiguse, raskete infektsioonide, raske neutroopenia ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

Kõigis KML uuringutes on järjepidevalt täheldatud tsütopeeniat, eriti neutropeeniat ja trombotsütopeeniat, kusjuures esinemissagedus näib olevat suurem suuremate annuste, ≥ 750 mg kasutamisel (I faasi uuring). Samas oli tsütopeeniate esinemine selgelt seotud haiguse faasiga – III ja IV astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv $< 1,0 \times 10^9/l$) ja trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$) esinemissagedus oli neli kuni kuus korda kõrgem blastse kriisi ja aktseleratsioonifaasi korral (neutropeenia esines vastavalt 59...64% patsientidel ja trombotsütopeenia 44...63% patsientidel) võrreldes kroonilises faasis esmakordselt diagnoositud KML patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Esmakordselt 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 mediaankestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või imatiniibi 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 püsisid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($< 5\%$) või bilirubiini ($< 1\%$) sisalduse tugevat suurenemist täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide kestuse mediaan oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% CML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaadi aminotransferaasi) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

Täheldati ka tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul 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 teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Soovitatud terapeutilisest annusest suuremate annuste kasutamise kogemus on 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 transaminaaside 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, tekkisid valgevereliblede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: proteiinkinaasi inhibiitor. ATC-kood: L01XE01.

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuline 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 pärsib valikuliselt proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinevad Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoblastse leukeemia (ALL) patsientidelt.

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

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

KML kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid kliinilist kasu nagu haigusega seotud sümptomite nõrgenemine või elulemuse paranemine.

Läbi on viidud suur rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) blastses kriisis KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

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

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

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n=260)
	Patsientide % (CI95%)
Hematoloogiline ravivastus ¹ Täielik hematoloogiline ravivastus Leukeemia tunnuste puudumine Kroonilise staadiumi taastumine	31% (25,2...36,8) 8% 5% 18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ² Täielik (Kinnitunud ³) [95% CI] Osaline	15% (11,2...20,4) 7% (2%) [0,6...4,4] 8%
¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat): Täielik hematoloogiline vastus: uuring 0102 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste < 5% ja puudub ekstramedullaarne haaratus] Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste < 15%, <30% blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas. ² Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid: Oluline ravivastus hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse: 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 imatiniibi annustega 260 mg/m²/ööpäevas (n=5), 340 mg/m²/ööpäevas (n=9), 440 mg/m²/ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n=5). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse; oluline tsütogeneetiline ravivastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase 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. Imatiniibi 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-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

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

Ph+ ALL kliinilised uuringud

Esmakordselt diagnoositud Ph+ ALL: Kontrollitud uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioonkemoterapiaga 55 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapia korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapia 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 kemoterapia grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi ($p=0,02$). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoterapiat (vt tabel 4) ning 8. nädalal oli BCR-ABL transkriptide tase mõlemas grupis ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusevaba elulemuse või üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse ($p=0,01$) kui haigusevaba 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 4) viis täieliku hematoloogilise ravivastuse saavutamiseni 93% (147 patsienti 158 hinnatavast) patsientidest ning olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 90% (19 patsienti 21 hinnatavast) patsientidest. Täieliku molekulaarse ravivastuse saavutas 48% (49 patsienti 102 hinnatavast). Haigusevaba 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), päevad 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevad 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubitsiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguanus 2 mg i.v., päevadel 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., päevadel 1, 8; Prednisoon 60 mg/m ² 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; Metüülprednisoon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22

Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), päevadel 1...4; Mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² 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
Konsolidatsioonravi	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 /ööpäevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteeraapia: kemoteeraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1 ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; Prednisoloon 60 mg/m ² 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), päev 4; DEX 40 mg/ööpäevas päevadel 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; Prednisoloon 200 mg 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	

Lapsed: 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 kemoteeraapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniib-ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniib-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniib-ravi kestus päevades esimese kemoteeraapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoteeraapiaga ravi algfaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoteeraapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,6% 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 minimaalse väärtuse
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 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-merkaptotaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grei

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

Retsidiveerunud/refraktaarne Ph+ ALL: Kui imatiniibi kasutati monoteraapiana retsidiveerunud/refraktaarse Ph+ ALL patsientidel, saavutasid 53 patsienti 411 uuritavast 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 haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan 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.

MDS/MPD kliinilised 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 imanitiibravi saanud patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvaja PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registrisse võetud 23 imanitiibi 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 RTPCR mõõtmisel. Hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse kestuse mediaan oli 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti imatiniibiga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivse HES patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsetel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis mitmeid 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 mediaaniga 28 kuud (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: südamel, närvisüsteemil, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL diagnoosiga lastel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli 2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg

ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST kliinilised uuringud

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

Esmane tulemusnäitaja põhines objektiivsel ravivastusel. Kasvajad pidid olema mõõdetavad vähemalt haiguse ühe paikme osas ning vastuse iseloomustus põhines *Southwestern Oncology Group*'i (SWOG) kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 5.

Tabel 5 Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

Parim ravivastus	Kõik annused (n=147)
	400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Täielik ravivastus	1 (0,7)
Osaline ravivastus	98 (66,7)
Stabiilne haigus	23 (15,6)
Progresseeruv haigus	18 (12,2)
Ei ole hinnatav	5 (3,2)
Ei ole teada	2 (1,4)

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

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

GIST adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

Esmase GIST operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: kasvaja suurus, mitootiline indeks, kasvaja lokaliseerimine. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 6 on toodud alagrupi analüüside tulemused vastavalt NIH (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide Riiklik Tervishoiu Instituut) ja AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude Patoloogia Instituut) riski klassifikatsioonile. Kasu ei täheldatud ei madalas ega ka väga madalas riskigrupis. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

Tabel 6 Uuringu Z9001 retsidiivivaba elulemuse (RVE) analüüside kokkuvõte NIH ja AFIP riski klassifikatsiooni järgi

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

* täielik järelkontrolli periood; N.E. – ei ole hinnatav

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

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

Kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniib-ravi pikendas oluliselt RVE võrreldes 12-kuulise imatiniib-raviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (tabel 7, joonis 1).

Lisaks, kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniib-ravi pikendas oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise imatiniib-raviga (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (tabel 7, joonis 2).

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

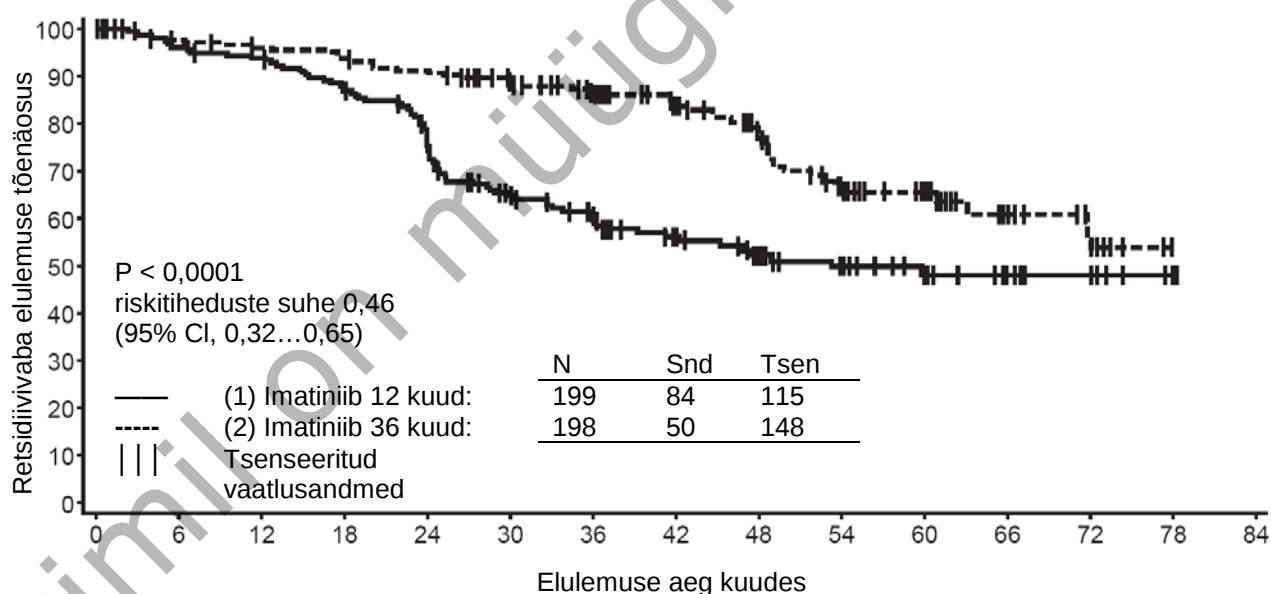
Surmade koguarv oli 25 12-kuulises ravirühmas ja 12 36-kuulises ravirühmas.

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

Tabel 7 12-kuuline ja 36-kuuline imatiniibi ravi (SSGXVIII/AIO uuring)

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

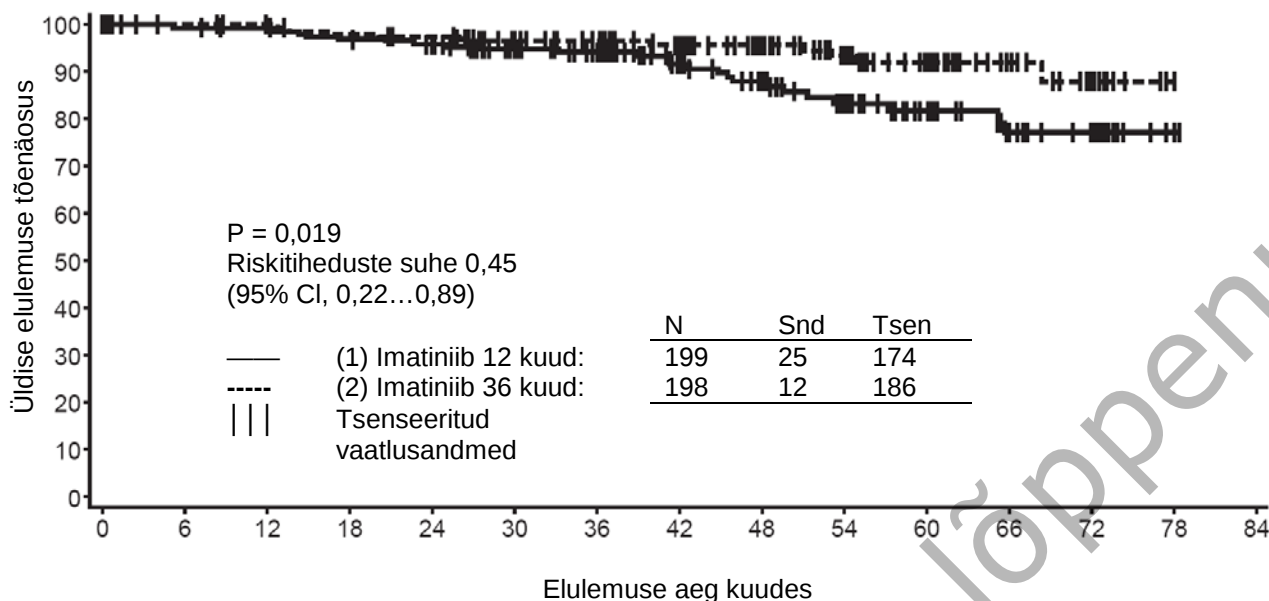
Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)



Riskirühm : Sündmused

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

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



Riskirühm : Sündmused

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

c-Kit-positiivse GIST lastel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 7-s publikatsioonis kirjeldati 17 GIST (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul GIST tõttu ravi saavatel lastel puudusid cKit või PDGFR mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

PDFS kliinilised uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (DFSP) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. DFSPga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaseerunud, algse resektsiooni järel lokaalselt retsidiveeruva DFSPga, 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 mediaanne ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest DFSP 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 imatiniibiga ravivastuse saanutel.

PDFS diagnoosiga lastel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/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 umbes 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ($AUC_{(0-48h)}$). Ülejäänud tsirkuleeriv radioaktiivsus koosnes mitmetest vähemtähtsatest metaboliitidest.

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

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

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

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

Farmakokineetika GIST patsientidel

GIST patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm tunnust (albumiin, leukotsüütide arv ja bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

Populatsioonifarmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka lastel. Lastel andsid annused 260 ja 340 mg/m²/ööpäevas sama plasmakontsentratsiooni 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 korduva kord päevas annustamise järgselt.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) laste 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 laste 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.

Organite funktsioonihäired

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes 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.

Korduvtoksilisuse 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 kerget kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme kerget langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks

nädalat, ilmnes 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 nefroosina. Vere urea (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnes 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie ülemineku epiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnenud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniib-ravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (NOAEL, *no observed adverse effect level*) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes umbes üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

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 testi 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 ilmnes ka koortel suukaudsete annuste ≥ 30 mg/kg kasutamisel. Emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenu. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnes 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. F_1 järglastel vähenes sama annuse kasutamisel keskmine kehakaal alates sünnist kuni surmamiseni ning nende pesakondade arv, kes jõudsid prepuutsiumi eraldumise kriteeriumideni, vähenes. F_1 fertiilsus ei olnud muutunud, samal ajal kui annuse 45 mg/kg/ööpäevas kasutamisel täheldati resorptsioonide sagenemist ja eluvõimeliste loodete arvu vähenemist. Ilma täheldatava toimeta tase (NOEL) nii emasloomade kui F_1 põlvkonna jaoks oli 15 mg/kg/ööpäevas (veerand maksimaalsest inimesel kasutatavast annusest 800 mg).

Imatiniib avaldas rottidel teratogeenset toimet manustatuna organogeneesi ajal annustes ≥ 100 mg/kg, mis on kehapinda aluseks võttes umbes võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenemine 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 mg/kg, 30 mg/kg ja 60 mg/kg ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestvusega kartsinogeensuse uuringus 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/ööpäevas 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 imatiniibiga kaasneb keskkonnamürk setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Makrogool
Kollane raudoksiid (E172)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blistrid

OPA/Al/PVC//Al blistrid

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites.

Pakendi suurused 20x1, 60x1, 120x1 või 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonilised blistrites.

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites.

Pakendi suurused 30 x 1 või 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonilised blistrites.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)

EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu oranž kapsel, mille kehal on must märgistus 7629 ja kaanel must märgistus TEVA.

Kapsli sisu on valge kuni kergelt kollane granuleeritud pulber.

Kapsli pikkus on 19,1 mm kuni 19,7 mm ja laius on 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu oranž kapsel, mille kehal on must märgistus 7630 ja kaanel must märgistus TEVA.

Kapsli sisu on valge kuni kergelt kollane granuleeritud pulber.

Kapsli pikkus on 23,0 mm kuni 23,6 mm ja laius on 8,53 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imatinib Teva B.V. on näidustatud:

- laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomiga (BCR-ABL, Ph+) krooniline müeloidne leukeemia (KML) ja kelle esmaavaliku raviks ei ole luuüdi siirdamine.
- kroonilises faasis Ph+ KML laste raviks, kui ravi alfainterferooniga on ebaõnnestunud või kui haigus on aktseleratsioonifaasis või blastses kriisis.
- Ph+ KML täiskasvanute raviks, kui haigus on blastses kriisis.
- koos kemoteraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoomipositiivne äge lümfoblastne leukeemia (Ph+ ALL).
- monoterapia täiskasvanutel, kellel on retsiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.
- täiskasvanute raviks, kellel on trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptori (PDGFR) geneetiliste muutustega seotud müelodüsplastilised/müeloproliferatiivsed haigused (MDS/MPD).
- täiskasvanute raviks, kellel on kaugelearenenud hüpereosinofiilne sündroom (HES) ja/või krooniline eosinofiilne leukeemia (KEL), FIP1L1-PDGFRalfa geeni muutustega.

Imatiniibi mõju luuüdi siirdamise tulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Imatinib Teva B.V. on näidustatud

- täiskasvanutel Kit-positiivse (CD 117) mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloolumulise gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) raviks.
- adjuvantravi täiskasvanutel, kellel on märkimisväärne risk retsidiivi tekkeks pärast Kit (CD117)-positiivse GIST resektsooni. Madala või väga madala retsidiivi tekkeriskiga patsiendid ei tohi adjuvantravi saada.
- täiskasvanutel mitteopereeritava, protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS) raviks ja täiskasvanutele retsidiveerunud ja/või metastaseerunud PDFS 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 objektiivse ravivastuse määral mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST ja PDFS-ga täiskasvanud patsientidel ja retsidiivivabal elulemusel GIST adjuvantravi korral. 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 määrata ainult arst, kellel on vastavad kogemused pahaloolumuliste hematoloogiliste kasvaja ja maliigsete sarkoomidga patsientide ravis.

Määratud annus tuleb manustada suu kaudu koos söögi ja suure klaasitäie veega vähendamaks gastrointestinaalsete ärritusnähtude tekkeriski. Annused 400 mg või 600 mg võib manustada üks kord päevas, annus 800 mg tuleks aga manustada kahe 400 mg annusena ööpäevas, hommikul ja õhtul. Patsientidel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama (lastel), võib kapslite sisu lahustada klaasis gaseerimata vees või õunamahlas. Kuna loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ning võimalik risk inimese lootele ei ole teada, peavad fertiilses eas naised olema kapslite avamisel väga ettevaatlikud ning vältima ravimi sattumist nahale ja silma või ravimi sissehingamist (vt lõik 4.6). Käed tuleb pärast lahtiste kapslite käsitsemist viivitamatult puhtaks pesta.

Annustamine täiskasvanutele KML korral

Imatinib Teva B.V. soovitatav annus blastses kriisis täiskasvanud patsientidel on 600 mg/ööpäevas. Blastne kriis diagnoositakse juhul, kui blaste on veres või luuüdis $\geq 30\%$ või esineb ekstrapleuraalne 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, kui puuduvad rasked kõrvaltoimed ja raske leukeemiaga mitteseotud neutropeenia või trombotsütopeenia, võib kaaluda järgmistel juhtudel: haiguse progresseerumine (igal ajal); rahuldava hematoloogilise ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12-kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse 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 kaugelearenenud KML korral soovitatakse lastele annust $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ ööpäevas (koguannus ei tohi ületada 800 mg). Ravimit antakse kas ühekordse ööpäevase annusena või jagatakse ööpäevane annus kahele manustamiskorrale – üks hommikul ja üks õhtul. Soovitatavad annused põhinevad praegusel ajal väikesel arvil pediaatrilistel patsientidel (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Puudub kogemus alla 2-aastaste laste raviks.

Ööpäevase annuse 340 mg/m² suurendamist 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 ravivastuse puudumine pärast vähemalt kolm kuud kestnud ravi; tsütogeneetilise ravivastuse puudumine pärast 12 kuulist ravi või eelneva raviga saavutatud hematoloogilise ja/või tsütogeneetilise ravivastuse kadumine. Patsiente tuleb pärast annuse suurendamist hoolikalt jälgida, sest suuremate annustega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Annustamine täiskasvanutele Ph+ ALL korral

Imatinib Teva B.V. soovitatav annus Ph+ ALL täiskasvanud patsientidel on 600 mg ööpäevas. Ravi peab selle kõigis etappides juhtima hematoloog, kellel on kogemused nimetatud haiguse käsitlemise alal.

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

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

Annustamine lastele 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

Imatinib Teva B.V. soovitatav annus MDS/MPD täiskasvanud patsientidel on 400 mg ööpäevas.

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

Annustamine HES/KEL korral

HES/KEL puhul on Imatinib Teva B.V. soovitatav ööpäevane annus täiskasvanud patsientidel 100 mg.

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

Ravi tuleb jätkata senikaua, kuni patsient saab ravist kasu.

Annustamine GIST korral

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud pahaloomulise GIST täiskasvanud patsientidel on Imatinib Teva B.V. soovitatav annus 400 mg/ööpäevas.

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

Ravi kestus. GIST patsientide kliinilistes uuringutes jätkati imatinibi-ravi kuni haiguse progresseerumiseni. Andmete analüüsi ajaks oli ravi kestnud keskmiselt 7 kuud (7 päeva kuni 13 kuud). Ei ole uuritud kuidas mõjub ravi katkestamine pärast positiivse ravitulemuse saavutamist.

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

Annustamine PDFS korral

Imatinib Teva B.V. 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 imatiniibi ravi peatada niikauaks, kuni bilirubiini tase on langenud tasemele < 1,5 korda üle IULNi ja transaminaaside aktiivsus tasemele < 2,5 korda üle IULNi. Ravi imatiniibi võib seejärel jätkata madalama ööpäevase annusega. Täiskasvanutel tuleb annust vähendada 400 mg-lt 300 mg-le või 600 mg-lt 400 mg-le või 800 mg-lt 600 mg-le ja lastel annuselt 340 mg/m²/ööpäevas annusele 260 mg/m²/ööpäevas.

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Raske neutropeenia ja trombotsütopeenia korral soovitatakse annuseid vähendada või ravi katkestada 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 trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet).
MDS/MPD ja GIST (algannus 400 mg) HES/KEL (annus 400 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥1,5x10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥75x10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb <1,0x10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte <50x10 ⁹ /l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata imatiniib-ravi vähendatud annusega 300 mg
KML krooniline faas lastel (annus 340 mg/m ²)	Neutrofiilide absoluutarv on < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Jätkata ravi imatiniibiga varasema annusega (st annusega enne rasket kõrvaltoimet). 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < 1,0 x 10 ⁹ /l

		ja/või trombotsüüte < 50 x 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 on < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 10 x 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 ≥ 1x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥ 20 x 10⁹/l, seejärel taastada ravi annusega 300 mg.
Lastel KML aktseleratsioonifaas ja blastne kriis (algannus 340 mg/m ²)	^a Neutrofiilide absoluutarv on < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 10 x 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/m². 3. Kui tsütopeenias kestab 2 nädalat, vähendada annust veel kuni annuseni 200 mg/m². 4. Kui tsütopeenias kestab 4 nädalat ja ei ole endiselt seotud leukeemiaga, katkestada imatiniib-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥ 20 x 10⁹/l, seejärel taastada ravi annusega 200 mg/m².
PDFS (annus 800 mg)	Neutrofiilide absoluutarv on < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/või trombotsüüte < 50 x 10 ⁹ /l	1. Katkestada imatiniib-ravi, kuni neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1,5 x 10⁹/l ja trombotsüüte ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Jätkata ravi imatiniibi annusega 600 mg. 3. Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < 1,0 x 10⁹/l ja/või trombotsüüte on < 50 x 10⁹/l, korrata punkti 1 soovitus ja jätkata

		imatiniib-ravi vähendatud annusega 400 mg.
^a pärast vähemalt ühekuulist ravi		

Patsientide erirühmad

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

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

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

Maksafunktsiooni häire klassifikatsioon:

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

ULN = normi ülemine piir

ASAT = aspartaadi aminotransferaas

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

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

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 inhibiitorite, asooli tüüpi seenevastaste ainete, teatud makroliidide (vt lõik 4.5), kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraadiga (näiteks tsüklosporiin, pimosiid, takroliimus, siroliimus, ergotamiin, diergotamiin, fentanüül, alfentaniil, terfenadiin, bortesomiib, dotsetakseel, kinidiin) või varfariin ja teised kumariiniderivaadid (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 hoolega jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sisaldust.

Hepatotoksilisus

Imatiniibi metabolism toimub peamiselt maksas ja ainult 13% ravimist eritub neerude kaudu. Maksapuudulikkusega (kerge, keskmine või raske) patsientidel tuleb hoolekalt 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, kaasa arvatud maksapuudulikkuse ja maksanekroosi juhte. Kui imatiniibi kombineeritakse suurte kemoteraapia annustega, on täheldatud tõsiste maksareaktsioonide sageduse tõusu. Maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida tingimustes, kus imatiniibi kombineeritakse kemoteraapia skeemidega, mis on teadaolevalt samuti seotud maksafunktsiooni häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vedelikupeetus

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

Südamehaigusega patsiendid

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

Hüpereosinofiilse sündroomiga (HES) patsientidel, kellel esineb HES rakkude varjatud infiltratsioon südamelihasesse, on üksikjuhtudel tekkinud kardiogeenne šokk/vasaku vatsakese düsfunktsioon, mida seostatakse HES rakkude lagunemisega imatiniib-ravi alustamisel. 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 hoolekalt 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 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 ravi Imatinib Teva B.V.'ga katkestamist.

Tuumorilahustussündroom

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

B-hepatiidi reaktivatsioon

Esinenud on B-hepatiidi reaktiveerumist viirust krooniliselt kandvatel patsientidel pärast BCR-ABL türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamist. Mõnel juhul tekkis äge maksapuudulikkus või fulminantne hepatiit, mis vajasis maksasiirdamist või lõppesid surmaga.

Enne ravi alustamist Imatinib Teva B.V.'ga 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 Teva B.V. 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).

Laboratoorsed analüüsid

Imatiniibi ravi ajal tuleb korrapäraselt teha täielik vereanalüüs. Ravi imatiniibiga KML patsientidel on seostatud neutropeeniat või 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 standardsete ravijuhendite järgi.

Lapsed

Lastel ja puberteedieelsetel noorukitel, kes on saanud ravi imatiniibiga, on kirjeldatud kasvupeetuse esinemist. Pikaajalise imatiniibravi kaugtulemused laste kasvule on teadmata. Seetõttu soovitatakse imatiniibravi saavate laste kasvu tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toimeained, mis võivad suurendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

Ained, mis pärsvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 aktiivsust (näiteks proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, nelfinaviir, botsepreviir; asooli tüüpi seenevastased ained, sh ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool; teatud makroliidid, näiteks 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 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Toimeained, mis võivad vähendada imatiniibi plasmakontsentratsiooni:

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

Toimeained, mille plasmakontsentratsiooni võib mõjutada 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 triasolobensodiasepiinid, dihidropüridiinsed kaltsiumikanalite blokaatorid, teatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, nagu statiinid jne).

Et teadaolevalt on imatiniibi kasutamisel suurenenud risk verejooksu (nt hemorraagia) tekkeks, tuleb antikoagulantravi vajadusel kumariini derivaatide, nt varfariini asemel patsientidele manustada madalmolekulaarset või tavalist hepariini.

In vitro pärsib imatiniib tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 aktiivsust kontsentratsioonides, mis on sarnased CYP3A4 aktiivsust mõjutavatele kontsentratsioonidele. Annuses 400 mg kaks korda 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 kitsas terapeutiline laius kui metoproloolil. Metoproloolravi saavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

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

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

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

Imatiniibi ja kemoterapia samaaegse kasutamise kliiniline kogemus Ph+ ALL patsientidel on olemas (vt lõik 5.1), kuid imatiniibi ja kemoterapia võimalikud koostoimed ei ole täpselt määratletud. Imatiniibi kõrvaltoimed, nagu hepatotoksilisus, müelosupressioon või teised, võivad 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 peab soovutama ravi ajal efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

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

Kui Ph+ ALL patsientidel kasutati imatiniibi kombinatsioonis suurte kemoteraapia 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 ohutusi 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 tõsised või eluohtlikud ning mitmed blastses kriisis patsiendid surid pleuraefusiooni, südame paispuudulikkuse 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 esinemissagedused.

Tabel 1 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Aeg-ajalt:</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nasofarüingiit, kopsupõletik ¹ , sinusiit, tselluliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, kuseteede infektsioon, gastroenteriit, sepsis
<i>Harv:</i>	Seeninfektsioon
<i>Teadmata:</i>	B-hepatiidi reaktivatsioon*
Hea-, pahaloormulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
<i>Harv:</i>	Tuumorilahustussündroom
<i>Teadmata:</i>	Tuumori hemorraagia/tuumori nekroos*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Teadmata:</i>	Anafülaktiline šokk*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia
<i>Sage:</i>	Pantsütopeenia, febrilne neutropeenia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi depressioon, eosinofiilia, lümfadenopaatia
<i>Harv:</i>	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage:</i>	Anoreksia
<i>Aeg-ajalt:</i>	Hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, hüpofosfateemia, söögiisu 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

Harv:	Segasus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	Peavalu ²
Sage:	Pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, hüpoesteesia
Aeg-ajalt:	Migreen, somnolentsus, minestamine, perifeerne neuropaatia, mälu halvenemine, ishias, rahutute jalgade sündroom, treemor, ajuverejooks
Harv:	Kõrgeenenud koljusisene rõhk, krampid, nägemisnärvi neuriiit
Teadmata:	Ajuturse*
Silma kahjustused	
Sage:	Silmalaugude turse, suurenenud pisaravool, konjunktivaalne verejooks, konjunktiviit, silmade kuivus, hägune nägemine
Aeg-ajalt:	Silmade ärritus, silmavalu, silmakooa turse, kõvakesta verejooks, reetina verejooks, blefariit, maakula turse
Harv:	Katarakt, glaukoom, papilli ödeem
Teadmata:	Klaaskeha verejooks*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	Vertiigo, tinnitus, kuulmise kaotus
Südame häired	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid, tahhükardia, südame paispuudulikkus ³ , kopsuturse
Harv:	Arütmia, kodade fibrillatsioon, südameseiskus, müokardiinfarkt, stenokardia, perikardi efusioon
Teadmata:	Perikardiit*, südame tamponaad*
Vaskulaarsed häired⁴	
Sage:	Nahaõhetus, hemorraagia
Aeg-ajalt:	Hüpertensioon, hematoom, subduraalne hematoom, perifeerse verevarustuse häired, hüpotensioon, Raynaud' sündroom
Teadmata:	Tromboos/emboolia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Düspnoe, epistaksis, köha
Aeg-ajalt:	Pleura efusioon ⁵ , valu neelu- ja kõri piirkonnas, farüngiit
Harv:	Pleuraalne valu, kopsu fibroos, pulmonaalhüpertensioon, pulmonaalverejooks
Teadmata:	Äge hingamispuudulikkus ¹¹ *, interstitsiaalne kopsuhaigus*
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, kõhuvalu ⁶
Sage:	Kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus, suukuivus, gastriit
Aeg-ajalt:	Stomatiit, suu limaskesta haavandumine, seedetrakti verejooks ⁷ , rõhitud, veriroe, ösofagiit, astsiit, maohaavand, veriokse, keiliit, düsfaagia, pankreatiit
Harv:	Koliit, iileus, põletikuline soolehaigus
Teadmata:	Iileus/soole obstruktsioon*, seedetrakti perforatsioon*, divertikuliit*, mao antrumi piirkonna vaskulaarne ektaasia (GAVE)*
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Aeg-ajalt:	Hüperbilirubineemia, hepatiit, ikterus
Harv:	Maksapuudulikkus ⁸ , maksanekroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	Periorbitaalne turse, dermatiit/ekseem/lööve
Sage:	Pruuritus, näo turse, naha kuivus, erüteem, alopeetsia, öine higistamine, fotosensibilisatsioon
Aeg-ajalt:	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 febrilne neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), küunte 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 lihhen*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Väga sage:</i>	Lihasspasmid ja -krampid, lihas-skeleti valu, sh lihasvalu ⁹ , liigesvalu, luuvalu ¹⁰
<i>Sage:</i>	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>	Günekomaastia, erektsioonihäired, menorraagia, ebaregulaarne menstruatsioon, seksuaalne düsfunktsioon, rinnanibude valulikkus, rindade suurenemine, skrootumi turse
<i>Harv:</i>	Hemorraagiline kollaskeha/hemorraagiline munasarjatsüst
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	Vedelikupeetus ja tursed, väsimus
<i>Sage:</i>	Nõrkus, püreeksia, anasarka, külmavärinad, külmatunne
<i>Aeg-ajalt:</i>	Valu rindkeres, halb enesetunne
Uuringud	
<i>Väga sage:</i>	Kehakaalu tõus
<i>Sage:</i>	Kehakaalu langus
<i>Aeg-ajalt:</i>	Kreatiniini tõus veres, kreatiinfosfokinaasi tõus veres, laktaatdehüdrogenaasi tõus veres, alkaalse fosfataasi tõus veres
<i>Harv:</i>	Amülaasi tõus veres

* Nendest kõrvaltoimetest on teatatud peamiselt imatiniibi turuletulekujärgselt. Siia kuuluvad kõrvaltoime teatased 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 imatiniib-ravi ajal või pärast ravi lõppu lihas-skeletivalu.
- 10 Lihaskoe valu ja sellega seotud sümptomeid täheldati sagedamini KML patsientidel kui GIST patsientidel.

- 11 Surmaga lõppenud juhtudest on teatatud kaugalearenenud haiguse, raskete infektsioonide, raske neutropeeniat ja teiste tõsiste kaasuvate seisunditega patsientidel.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Hematoloogia

Kõigis KML uuringutes on järjepidevalt 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 esmakordselt diagnoositud KML patsientidega (16,7% patsientidest esines neutropeenia ja 8,9% patsientidest trombotsütopeenia). Esmakordselt 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 mediaankestus oli tavaliselt vastavalt kaks kuni kolm nädalat ja kolm kuni neli nädalat. Selliseid kõrvalekaldeid saab tavaliselt ravida kas annuse vähendamisega või imatiniibi 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 püsisid väärtused suhteliselt stabiilsel tasemel.

Biokeemia

Transaminaaside aktiivsuse ($< 5\%$) või bilirubiini ($< 1\%$) sisalduse tugevat suurenemist täheldati KML patsientidel ja seda raviti tavaliselt annuse vähendamisega või ravi ajutise katkestamisega (taoliste episoodide kestuse mediaan oli ligikaudu üks nädal). Maksa laboratoorsete analüüsides kõrvalekallete tõttu katkestati ravi vähem kui 1% CML patsientidest. GIST patsientidel (uuring B2222) täheldati 6,8% juhtudest III või IV astme ALAT (alaniini aminotransferaasi) taseme suurenemist ja 4,8% III või IV astme ASAT (aspartaadi aminotransferaasi) taseme suurenemist. Bilirubiini taseme suurenemist esines alla 3%.

Täheldati ka tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhte, mis mõnel juhul 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 teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

Täiskasvanud

1200...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 transaminaaside 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, tekkisid valgeverelibledede arvu vähenemine ja kõhulahtisus.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ning tagada asjakohane toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: proteiinkinaasi inhibiitor. ATC-kood: L01XE01.

Toimemehhanism

Imatiniib on väikesemolekuline 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 pärsib valikuliselt proliferatsiooni ja indutseerib apoptoosi nii BCR-ABL positiivsetes rakukultuurides kui ka värsketes leukeemiarakkudes, mis pärinevad Philadelphia kromosoom-positiivse KML ja ägeda lümfoblastse leukeemia (ALL) patsientidelt.

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

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

KML kliinilised uuringud

Imatiniibi efektiivsus põhineb üldisel hematoloogilisel ja tsütogeneetilisel ravivastusel ning progressioonivabal elulemusel. Puuduvad kontrollrühmaga uuringud, mis näitaksid kliinilist kasu nagu haigusega seotud sümptomite nõrgenemine või elulemuse paranemine.

Läbi on viidud suur rahvusvaheline avatud kontrollgrupita II faasi uuring Philadelphia kromosoom-positiivse (Ph+) blastse kriisi KML patsientidel. Lisaks on kahes I faasi ja ühes II faasi uuringus ravitud lapsi.

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

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

	Uuring 0102 38 kuu andmed Müeloidne blastne kriis (n=260)
	Patsientide % (CI95%)
Hematoloogiline ravivastus ¹	31% (25,2...36,8)
Täielik hematoloogiline ravivastus	8%
Leukeemia tunnuste puudumine	5%
Kroonilise staadiumi taastumine	18%
Oluline tsütogeneetiline ravivastus ²	15% (11,2...20,4)
Täielik	7%
(Kinnitunud ³) [95% CI]	(2%) [0,6...4,4]
Osaline	8%
¹ Hematoloogilise ravivastuse kriteeriumid (kõik ravivastused kinnituvad pärast ≥4 nädalat): Täielik hematoloogiline vastus: uuring 0102 [absoluutne neutrofiilide arv $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüüte $\geq 100 \times 10^9/l$, veres puuduvad blastid, luuüdis blaste < 5% ja puudub ekstramedullaarne haaratus] Leukeemia tunnuste puudumine: Samad, nagu ülal, kuid neutrofiilide absoluutarv $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüüte $\geq 20 \times 10^9/l$ Kroonilise staadiumi taastumine: luuüdis ja perifeerses veres blaste < 15%, <30% blaste+promüelotsüüte luuüdis ja perifeerses veres, < 20% basofiile perifeerses veres, puuduvad ekstramedullaarsed haiguskolded, välja arvatud põrnas ja maksas.	
² Tsütogeneetilise vastuse kriteeriumid: Oluline ravivastus hõlmab nii täieliku kui osalise ravivastuse: 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 kemoteraapiat mitme ravimiga. Patsiente raviti imatiniibi annustega 260 mg/m²/ööpäevas (n=5), 340 mg/m²/ööpäevas (n=9), 440 mg/m²/ööpäevas (n=7) ja 570 mg/m²/ööpäevas (n=5). Üheksa patsiendi seas, kellel esines kroonilises staadiumis KML ja kelle kohta on olemas tsütogeneetilised andmed, saavutasid vastavalt neli (44%) ja kolm (33%) patsienti täieliku ja osalise tsütogeneetilise ravivastuse; oluline tsütogeneetiline ravivastus esines seega 77% patsientidest.

Avatud mitmekeskuselises, ühe haruga II faasi uuringus osales 51 äsjase 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. Imatiniibi 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-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal 5,6 kuud.

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

Ph+ ALL kliinilised uuringud

Esmakordselt diagnoositud Ph+ ALL: Kontrollitud uuringus (ADE10), kus imatiniibi võrreldi induktsioonkemoterapiaga 55 äsja diagnoositud patsiendil vanuses 55 ja enam aastat, saavutati imatiniibi monoterapia korral oluliselt suurem täielik hematoloogiline ravivastus kui kemoterapia 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 kemoterapia grupis pärast 2 nädalat kestnud ravi ($p=0,02$). Kõik patsiendid said imatiniibi ja pärast induktsiooni säilituskemoterapiat (tabel 4) ning 8. nädalal oli BCR-ABL transkriptide tase mõlemas grupis ühesugune. Nagu võis oodata uuringu ülesehituse põhjal, ei täheldatud erinevust remissiooni kestuse, haigusevaba elulemuse või üldise elulemuse osas, kuigi täieliku molekulaarse ravivastuse ja minimaalse residuaalhaigusega patsiendid saavutasid parema lõpptulemuse nii remissiooni kestuse ($p=0,01$) kui haigusevaba 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 4) viis täieliku hematoloogilise ravivastuse saavutamiseni 93% (147 patsienti 158 hinnatavast) patsientidest ning olulise tsütogeneetilise ravivastuse saavutamiseni 90% (19 patsienti 21 hinnatavast) patsientidest. Täieliku molekulaarse ravivastuse saavutas 48% (49 patsienti 102 hinnatavast). Haigusevaba 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), päevad 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) päev 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., päevadel 22...25, 29...32
Konsolidatsioonravi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), päevad 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suukaudselt, päevadel 1...20
Konsolidatsioonravi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), päevadel 1...5
Uuring AAU02	
Induktsioonravi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubiin 30 mg/m ² i.v., päevadel 1...3, 15...16; VCR koguannus 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; Metüülprednisoon 40 mg intratekaalselt, päevadel 1, 8, 15, 22

Konsolidatsioon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), päevadel 1...4; Mitoksantroon 10 mg/m ² i.v. päevadel 3...5; MTX 15 mg intratekaalselt, päev 1; Metüülprednisoloon 40 mg intratekaalselt, päev 1
Uuring ADE04	
Eelfaas	DEX 10 mg/m ² 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
Konsolidatsioonravi	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 /ööpäevas suukaudselt
Konsolidatsioonravi	Vahelduva skeemiga kemoteraapia: kemoteraapia suurtes annustes koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1 ja Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), päevadel 2...3, kasutatakse 4 tsükli
Säilitusravi	VCR 1,3 g/m ² i.v., päev 1; Prednisoloon 60 mg/m ² 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), päev 4; DEX 40 mg/ööpäevas päevadel 1...4 ja 11...14, vaheldumisi koos MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), päev 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), päevadel 2...3 (kokku 8 tsükli)
Säilitusravi	VCR 2 mg i.v. igakuiselt 13 kuu jooksul; Prednisoloon 200 mg 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	

Lapsed: 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 kemoteraapiaga pärast induktsioonravi. Imatiniibi manustati kohortides 1...5 vahelduvalt, kusjuures imatiniib-ravi kestus oli kohortides järjest pikem ja ravi algus varajasem; kohort 1 sai kõige väiksema ja kohort 5 kõige suurema intensiivsusega imatiniib-ravi (kõige pikem pideva ööpäevase annusega imatiniib-ravi kestus päevades esimese kemoteraapiakuuri ajal). Pidev ööpäevane imatiniibi ekspositsioon koos kemoteraapiaga ravi algaasis parandas kohort 5 patsientidel (n=50) 4-aastast tüsistustevaba elulemust võrreldes varasema kontrollrühmaga (n=120), kes said standardset kemoteraapiat ilma imatiniibita (vastavalt 69,6% 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 minimaalse väärtuse
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 tsükliid) Tsükliid 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-merkaptopetaan naatriumsulfonaat, iii= või kuni MTX tase on <0,1 µM, q6h = iga 6 tunni järel, Gy= Grei

Uuring AIT07 oli mitmekeskuseline avatud randomiseeritud II/III faasi uuring, kus osales 128 patsienti (vanuses 1 kuni <18 aastat), kes said imatiniibi kombinatsioonis 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 53 patsienti 411 uuritavast 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 haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaan 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.

MDS/MPD kliinilised 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 imanitiibravi saanud patsientidelt, kellel on müeloproliferatiivsed kasvaja PDGFR- β rekombinatsiooniga, loodi vaatlusandmetel põhinev register (uuring L2401). Registreeritud 23 imanitiibi 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 RTPCR mõõtmisel. Hematoloogilise ja tsütogeneetilise ravivastuse kestuse mediaan oli 49 kuud (vahemikus 19...60) ja 47 kuud (vahemikus 16...59). Üldine elulemus oli 65 kuud alates diagnoosimisest (vahemikus 25...234). Ilma geneetilise traslokatsioonita patsientidel ei andnud imatiniibi kasutamine paranemisele viitavaid tulemusi.

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

HES/KEL kliinilised uuringud

Ühes mitmekeskuselises II faasi avatud uuringus (uuring B2225) hinnati imatiniibi toimet erinevatele Abl, Kit või PDGFR proteiin-türosiinkinaasiga seotud eluohtlike haigustega patsientide populatsioonidele. Selles uuringus raviti 14 HES/KEL patsienti imatiniibiga annuses 100 mg kuni 1000 mg. Lisaks sellele on 35-s publikatsioonis teateid 162 HES/KEL patsiendi andmetest, kes said imatiniibi annuses 75 mg kuni 800 mg ööpäevas. Tsütogeneetilisi muutusi täheldati 117-l patsiendil 176-st. Nendest 117 patsiendist 61 patsienti olid FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsed. Kolmes publikatsioonis olid andmed veel nelja FIP1L1-PDGFR α positiivse HES patsiendi kohta. Kõigil 65-l FIP1L1-PDGFR α liit-kinaas-positiivsetel patsientidel saavutati täielik hematoloogiline ravivastus, mis püsis mitmeid 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 mediaaniga 28 kuud (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: südamel, närvisüsteemil, naha- ja nahaaluskoe, respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi, lihas-skeleti ja sidekoe, vaskulaarsed ja seedetrakti häired.

HES/KEL diagnoosiga lastel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 3 HES ja KEL PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli

2 kuni 16 aastat ja imatiniibi manustati annuses 300 mg/m² ööpäevas või annuses 200 kuni 400 mg ööpäevas. Kõigil patsientidel saavutati täielik hematoloogiline, täielik tsütogeneetiline ja/või täielik molekulaarne ravivastus.

Mitteopereeritava ja/või metastaseerunud GIST kliinilised uuringud

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

Esmane tulemusnäitaja põhines objektiivsel ravivastusel. Kasvajad pidid olema mõõdetavad vähemalt haiguse ühe paikme osas ning vastuse iseloomustus põhines *Southwestern Oncology Group*'i (SWOG) kriteeriumitel. Tulemused on toodud tabelis 5.

Tabel 5 Parim kasvaja ravivastus uuringus STIB2222 (GIST)

Parim ravivastus	Kõik annused (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Täielik ravivastus	1 (0,7)
Osaline ravivastus	98 (66,7)
Stabiilne haigus	23 (15,6)
Progresseeruv haigus	18 (12,2)
Ei ole hinnatav	5 (3,2)
Ei ole teada	2 (1,4)

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

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

GIST adjuvantravi kliinilised uuringud

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

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

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

Esmase GIST operatsiooni järgse retsidiivi riski hinnati retrospektiivselt järgmiste prognostiliste tegurite alusel: kasvaja suurus, mitootiline indeks, kasvaja lokaliseerimine. Mitootilise indeksi andmed olid saadud 556 patsiendi kohta 713-st ITT (*intention-to-treat*) populatsioonis. Tabelis 6 on toodud alagrupi analüüside tulemused vastavalt NIH (*United States National Institutes of Health*, Ühendriikide Riiklik Tervishoiu Instituut) ja AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*, Kaitsejõudude Patoloogia Instituut) riski klassifikatsioonile. Kasu ei täheldatud ei madalas ega ka väga madalas riskigrupis. Üleüldist kasu elulemusele ei ole täheldatud.

Tabel 6 Uuringu Z9001 retsidiivivaba elulemuse (RVE) analüüside kokkuvõte NIH ja AFIP riski klassifikatsiooni järgi

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

* täielik järelkontrolli periood; N.E. – ei ole hinnatav

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

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

Kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniib-ravi pikendas oluliselt RVE võrreldes 12-kuulise imatiniib-raviga (üldine riski määr (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (tabel 7, joonis 1).

Lisaks, kolmkümmend kuus (36) kuud imatiniib-ravi pikendas oluliselt üldist elulemust (OS) võrreldes 12-kuulise imatiniib-raviga (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabel 7, joonis 2).

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

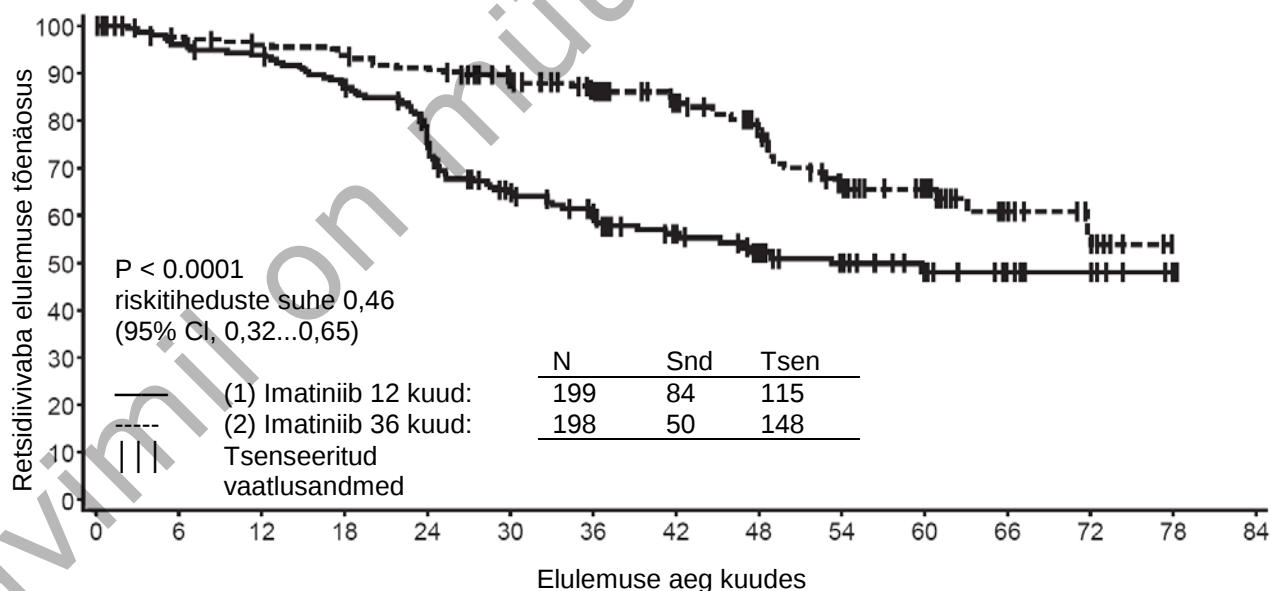
Surmade koguarv oli 25 12-kuulises ravirühmas ja 12 36-kuulises ravirühmas.

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

Tabel 7 12-kuuline ja 36-kuuline imatiniibi ravi (SSGXVIII/AIO uuring)

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

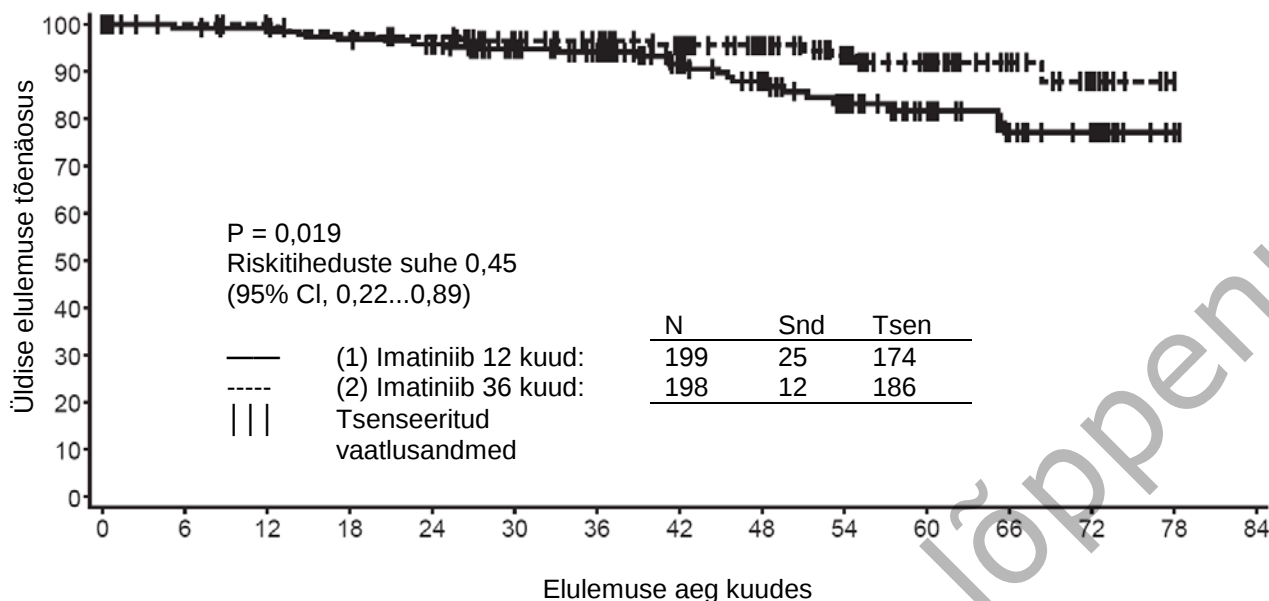
Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangud esmasele retsidiivivaba elulemuse tulemusnäitajale (ITT populatsioon)



Riskirühm : Sündmused

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

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



Riskirühm : Sündmused

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

c-Kit-positiivse GIST lastel ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 7-s publikatsioonis kirjeldati 17 GIST (Kit ja PDGFR geneetilise mutatsiooniga või ilma) patsienti. Nende patsientide vanus oli 8 kuni 18 aastat ja imatiniibi manustati nii adjuvant- kui metastaaside ravi korral annuses 300 kuni 800 mg ööpäevas. Enamikul GIST tõttu ravi saavatel lastel puudusid cKit või PDGFR mutatsiooni kinnitavad andmed, mis võis viia kombineeritud kliinilise ravivastuse esinemiseni.

PDFS kliinilised uuringud

Ühes avatud mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (uuring B2225) osales 12 *dermatofibrosarcoma protuberans*'iga (DFSP) patsienti, kellele manustati 800 mg imatiniibi ööpäevas. DFSPga patsiendid olid vanuses 23 kuni 75 aastat ja uuringuga liitumise hetkel oli neil tegemist metastaseerunud, algse resektsiooni järel lokaalselt retsidiveeruva DFSPga, 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 mediaanne ravi kestus 6,2 kuud, maksimaalne ravi kestus oli 24,3 kuud. Hiljem on viies avaldatud haigusjuhu kirjelduses teatatud veel kuuest DFSP 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 imatiniibiga ravivastuse saanutel.

PDFS diagnoosiga ei ole kontrolliga kliinilisi uuringuid läbi viidud. 3-s publikatsioonis kirjeldati 5 PDFS ja PDGFR geneetilise rekombinatsiooniga patsienti. Nende patsientide vanus oli vastsündinust kuni 14 aastani ja imatiniibi manustati annuses 50 mg ööpäevas või annuses 400 kuni 520 mg/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 plasmast analüüsiti 1. päeval ning kas 7. või 28. päeval, kui oli saavutatud püsiv plasmakontsentratsioon.

Imendumine

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

Jaotumine

In vitro katsete põhjal oli imatiniibi kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seonduvus plasmavalkudega 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 umbes 65% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ($AUC_{(0-48h)}$). Ülejäänud tsirkuleeriv radioaktiivsus koosnes mitmetest vähemtähtsatest metaboliitidest.

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

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

Eritumine

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

Farmakokineetika plasmas

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

Farmakokineetika GIST patsientidel

GIST patsientidel oli plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni korral 1,5 korda kõrgem kui KML patsientidel sama annuse kasutamisel (400 mg ööpäevas). GIST patsientide esialgse populatsioonifarmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et kolm tunnust (albumiin, leukotsüütide arv ja

bilirubiin) on statistiliselt olulisel määral seotud imatiniibi farmakokineetikaga. Albumiini väärtuste langus põhjustas kliirensi (CL/f) vähenemise ja leukotsüütide arvu suuremad väärtused põhjustasid CL/f vähenemise. Siiski ei olnud need seosed piisavalt väljendunud, et õigustada annuse korrigeerimist. Selles patsientide rühmas võib maksametastaaside esinemine põhjustada maksapuudulikkust ja metabolismi vähenemist.

Populatsioonifarmakokineetika

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

Farmakokineetika lastel

Nagu täiskasvanud patsientidel, imendus imatiniib I ja II faasi uuringutes suukaudse manustamise järgselt kiiresti ka lastel. Lastel andsid annused 260 ja 340 mg/m²/ööpäevas sama plasmakontsentratsiooni 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 korduva kord päevas annustamise järgselt.

Hematoloogiliste häiretega (KML, Ph+ALL või muud imatiniibiga ravitavad hematoloogilised häired) laste 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 laste 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.

Organite funktsioonihäired

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

Kuigi farmakokineetilistes uuringutes 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.

Korduv 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 kerget kuni mõõdukat transaminaaside aktiivsuse tõusu ja kolesterooli, triglütseriidide, üldvalgu ning albumiini taseme kerget langust. Rottide maksas ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi. Koertel, keda raviti kaks nädalat, 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 nefroosina. Vere urea (BUN) ja kreatiniini tõusu täheldati mitmel loomal. Rottidel ilmnes 13-nädalases uuringus annustega ≥ 6 mg/kg neerusäsi ja kusepõie üleminekuepiteeli hüperplaasia, millega ei kaasnud muutusi seerumi või uriini näitajates. Pikaajalise imatiniib-ravi korral täheldati oportunistlike infektsioonide suuremat esinemissagedust.

39-nädalases uuringus ahvidel ei tehtud kindlaks kõrvaltoimeteta taset (NOAEL, *no observed adverse effect level*) madalaima annuse 15 mg/kg kasutamisel, mis on kehapindala aluseks võttes umbes üks kolmandik maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest 800 mg. Ravi tulemusel süvenesid loomadel tavaliselt supressioonis olevad malaariainfektsioonid.

Imatiniibi ei osutunud *in vitro* bakteri raku testi (Amesi test), *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 ilmnenud annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel. Kerge kuni mõõdukas spermatogeneesi vähenemine ilmnes ka koortel suukaudsete annuste ≥ 30 mg/kg kasutamisel. Emastele rottidele manustati ravimit 14 päeva jooksul enne paaritumist ja edasi kuni 6. gestatsioonipäevani, toimet paaritumisele ega tiinete emaste arvule ei ilmnenud. Annuse 60 mg/kg kasutamisel ilmnes emastel rottidel oluline implantatsioonijärgne loodete kadu ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud toime ei ilmnenud annuste ≤ 20 mg/kg kasutamisel.

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

Imatiniib avaldas rottidel teratogeenset toimet manustatuna organogeneesi ajal annustes ≥ 100 mg/kg, mis on kehapinda aluseks võttes umbes võrdne maksimaalse kliinilise annusega 800 mg/ööpäevas. Teratogeensete efektide hulka kuulusid eksentsefaalia või entsefalotseele, frontaalsete luude puudumine/vähenemine ja parietaalsete luude puudumine. Nimetatud toimed ei ilmnenud 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 mg/kg, 30 mg/kg ja 60 mg/kg ööpäevas rottidel läbiviidud 2-aastase kestvusega kartsinogeensuse uuringus täheldati statistiliselt olulist eluea vähenemist isasloomadel annuse 60 mg/kg/päevas ja emasloomadel ≥ 30 mg/kg/päevas kasutamisel. Histopatoloogilises uuringus leiti peamise surmapõhjuseks kardiomüopaatiat (mõlemast soost katseloomadel), kroonilist

progresseeruvad 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/ööpäevas 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 imatiniibiga kaasneb keskkonnarisk setteorganismidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mannitool

Krospovidoon

Magneesiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blistrid

OPA/Al/PVC//Al blistrid

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid

Pakendi suurused 60 või 120 kõvakapslit blistrites.

Pakendi suurused 20x1, 60x1, 120x1 või 180x1 kõvakapslit perforeritud üheannuselistes blistrites.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid

Pakendi suurused 30 või 90 kõvakapslit blistrites.

Pakendi suurused 30 x 1 või 90 x 1 kõvakapslit perforeritud üheannuselistes blistrites.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)

EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

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(AD) TOOTJA(D)
- 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(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Tšehhi Vabariik

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Saksamaa

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Ühendkuningriik

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Poola

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Ungari

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Hispaania

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Holland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvaatia

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

Õhukese polümeerikattega tablett.

20x1 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

60x1 õhukese polümeerikattega tabletti

120 õhukese polümeerikattega tabletti

120x1 õhukese polümeerikattega tabletti

180x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/001 20x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/002 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/003 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/004 120 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/005 120x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/006 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/007 20x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/008 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/009 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/010 120 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/011 120x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/012 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

imatinib teva b.v. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

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

Õhukese polümeerikattega tablett.

30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
90x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/025 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/026 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/027 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/028 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/029 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/030 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/031 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1243/032 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

imatinib teva b.v. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).

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

Kõvakapsel.

20x1 kõvakapslit
60 kõvakapslit
60x1 kõvakapslit
120 kõvakapslit
120x1 kõvakapslit
180x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/013 20x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/014 60 kõvakapslit
EU/1/17/1243/015 60x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/016 120 kõvakapslit
EU/1/17/1243/017 120x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/018 180x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/019 20x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/020 60 kõvakapslit
EU/1/17/1243/021 60x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/022 120 kõvakapslit
EU/1/17/1243/023 120x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/024 180x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

imatinib teva b.v. 100 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid
imatinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).

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

Kõvakapsel.

30 kõvakapslit
30x1 kõvakapslit
90 kõvakapslit
90x1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1243/033 30 kõvakapslit
EU/1/17/1243/034 30x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/035 90 kõvakapslit
EU/1/17/1243/036 90x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/037 30 kõvakapslit
EU/1/17/1243/038 30x1 kõvakapslit
EU/1/17/1243/039 90 kõvakapslit
EU/1/17/1243/040 90x1 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

imatinib teva b.v. 400 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid
imatinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Imatiniib (*Imatinibum*)

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 Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist
3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse

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

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML)** korral. Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseteks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanud patsientidel kasutatakse Imatinib Teva B.V.'d haiguse kõige kaugemale arenenud faasis (blastne kriis). Lastel ja noorukitel võib Imatinib Teva B.V.'d kasutada erinevates haiguse faasides (krooniline faas, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse täiskasvanutel ja lastel ka:

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

Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. nende rakkude kasvu.

- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST)** ravis. GIST on mao ja soolte vähk. See tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.
- **Protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS)** ravis. PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Teva B.V. pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutatakse nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist

Imatinib Teva B.V.'d määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Ärge võtke Imatinib Teva B.V.'d:

- 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 Teva B.V.'d võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Teva B.V. võtmist.**

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

Sellel ajal, kui Imatinib Teva B.V.'d võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Teva B.V. kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemia raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Teva B.V. kasutamisest alla 2 aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Teva B.V.'d võtvatel lastel ja noorukitel võib kasvamine olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib pikkuskasvu korralistel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Teva B.V.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu paratsetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Teva B.V. efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Teva B.V. toime kas nõrgeneda või

tugevned, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Teva B.V. kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Teva B.V. mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis hoiavad ära verehüüvete moodustumist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite ravimi kasutamise ajal tunda pearinglust või uimasust, teie nägemine võib hägustuda. Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega töötage mingite masinate või mehhanismidega kuni te tunnete end jälle hästi.

3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta

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

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

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

Kui palju Imatinib Teva B.V.'d võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Teva B.V. tabletti võtta.

- **Kui teil ravitakse KML:**
Tavaline algannus on 600 mg, mis saadakse 6 tabletti võtmisel **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST'i:**
Algannus on 400 mg, mis saadakse 4 tabletti võtmisel **üks kord** ööpäevas.

KML'i ja GIST'i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (8 tabletti), peate võtma 4 tabletti hommikul ja 4 tabletti õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL:**
Algannus on 600 mg, mis võetakse sisse 6 tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
Algannus on 400 mg, mis võetakse sisse 4 tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

Algannus on 100 mg, mis võetakse sisse ühe tabletina **üks** kord ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse 4 tabletina **üks** kord ööpäevas.

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

Annus on 800 mg ööpäevas (8 tabletti), mis võetakse sisse 4 tabletina hommikul ja 4 tabletina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Teva B.V. tabletti lapsele anda. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.'d võtta

- **Võtke Imatinib Teva B.V. sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d.
- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.**

Kui te ei saa tabletti neelata, võite need lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas:

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

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Kui kaua Imatinib Teva B.V.'d võtta

Jätkake Imatinib Teva B.V. võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V.'d 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.
- Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupatsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvissüsteemi 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, veritsus 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).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, 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, kusihahe ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

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 (reaktiivsus), kui teil on varem olnud B-hepatiit (teatud maksanakkus).

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

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Imatinib Teva B.V. ravi ajal või pärast Imatinib Teva B.V. võtmise lõpetamist.
- Tursed, näiteks hüppeliigeste piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu tõus.

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

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

- Anoreksia, kehakaalu langus või maitsetundlikkuse häired.
- Pearinglus, nõrkustunne.
- Unehäired (unetus).
- Rähmased sügelevad silmad, 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 häirib teid tugevalt, **informeerige oma arsti.**

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Teva B.V. sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina).
- Üks Imatinib Teva B.V. õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, krospovidoon ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate on tehtud osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholist, makrogoolist, kollasest raudoksiidist (E172), talgist, titaandioksiidist (E171) ja punasest raudoksiidist (E172).

Kuidas Imatinib Teva B.V. välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased kuni pruunikasoranžid ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid poolitusjoonega ühel küljel. Tabletil on pimetrükk „IT“ ja „1“ mõlemal pool poolitusjoont. Tablettide läbimõõt on ligikaudu 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendi suurustes 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites.

Imatinib Teva B.V. 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendi suurustes 20x1, 60x1, 120x1 või 180x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Ühendkuningriik

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza

Hispaania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poola

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvaatia

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 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Imatiniib (*Imatinibum*)

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 Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist
3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse

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

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML)** korral. Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseteks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanud patsientidel kasutatakse Imatinib Teva B.V.'d haiguse kõige kaugemale arenenud faasis (blastne kriis). Lastel ja noorukitel võib Imatinib Teva B.V.'d kasutada erinevates haiguse faasides (krooniline faas, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse täiskasvanutel ja lastel ka:

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

Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V. nende rakkude kasvu.
- **Hüper eosinofiilse sündroomi (HES) ja/või kroonilise eosinofiilse leukeemia (KEL)** ravis. Need on verehaigused, mille puhul teatud vererakkude (neid nimetatakse eosinofiilideks) kasv väljub kontrolli alt. Nende haiguste mõningate alatüüpide korral pärsib Imatinib Teva B.V. nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST)** ravis. GIST on mao ja soolte vähk. See tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.

- **Protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS)** ravis. PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Teva B.V. pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutatakse nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist

Imatinib Teva B.V.'d määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Ärge võtke Imatinib Teva B.V.'d:

- 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 Teva B.V.'d võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Teva B.V. võtmist.**

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

Sellel ajal, kui Imatinib Teva B.V.'d võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Teva B.V. kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemia raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Teva B.V. kasutamisest alla 2 aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Teva B.V.'d võtvatel lastel ja noorukitel võib kasvamine olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib pikkuskasvu korralistel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Teva B.V.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu paratsetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Teva B.V. efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Teva B.V. toime kas nõrgeneda või

tugevned, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Teva B.V. kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Teva B.V. mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis hoiavad ära verehüüvete moodustumist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite ravimi kasutamise ajal tunda pearinglust või uimasust, teie nägemine võib hägustuda. Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega töötage mingite masinate või mehhanismidega kuni te tunnete end jälle hästi.

3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta

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

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

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

Kui palju Imatinib Teva B.V.'d võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Teva B.V. tabletti võtta.

- **Kui teil ravitakse KML:**
Tavaline algannus on 600 mg, mis saadakse ühe 400 mg pluss kahe 100 mg tableti võtmisel **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST'i:**
Algannus on **400 mg**, mis saadakse ühe 400 mg võtmisel **üks kord** ööpäevas.

KML'i ja GIST'i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (2 tabletti), peate võtma ühe tableti hommikul ja teise tableti õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL:**
Algannus on 600 mg, mis võetakse sisse ühe 400 mg tabletina pluss kahe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
Algannus on 400 mg, mis võetakse sisse ühe tabletina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**
Algannus on 100 mg, mis võetakse ühe 100 mg tabletina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse ühe 400 mg tabletina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**
Annus on 800 mg ööpäevas (2 tabletti), mis võetakse sisse ühe tabletina hommikul ja ühe tabletina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Teva B.V. tabletti lapsele anda. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.'d võtta

- **Võtke Imatinib Teva B.V. sisse söögi ajal.** See aitab kaitsta magu, kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d.
- **Neelake tabletid tervelt koos suure klaasitäie veega.**

Kui te ei saa tabletti neelata, võite need lahustada klaasitäies gaseerimata vees või õunamahlas:

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

Kui kaua Imatinib Teva B.V.'d võtta

Jätkake Imatinib Teva B.V. võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V.'d 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.
- Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).
- Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).
- Valu silmades või nägemise halvenemine, veritsus 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).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, 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, kusi- ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

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 ükskõik milline mainitustest, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Imatinib Teva B.V. ravi ajal või pärast Imatinib Teva B.V. võtmise lõpetamist.
- Tursed, näiteks hüppeliigeste piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu tõus.

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

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

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

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

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Teva B.V. sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina).
- Üks Imatinib Teva B.V. õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, krospovidoon ja magneesiumstearaat.
- Tableti kate on tehtud osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkoholist, makrogoolist, kollasest raudoksiidist (E172), talgist, titaandioksiidist (E171) ja punasest raudoksiidist (E172).

Kuidas Imatinib Teva B.V. välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased kuni pruunikasoranžid piklikud õhukese polümeerikattega tabletid poolitusjoonega ühel küljel. Tabletil on pimetrükk „IT“ ja „4“ mõlemal pool poolitusjoont. Tablettide pikkus on ligikaudu 20 mm ja laius 10 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendi suurustes 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites.

Imatinib Teva B.V. 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendi suurustes 30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Ühendkuningriik

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza

Hispaania

Merckle GmbH

Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poola

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

PLIVA Croatia Ltd.

Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvaatia

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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

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 Teva B.V. 100 mg kõvakapslid

Imatiniib (*Imatinibum*)

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 Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist
3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse

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

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML)** korral. Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseteks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanud patsientidel kasutatakse Imatinib Teva B.V.'d haiguse kõige kaugemale arenenud faasis (blastne kriis). Lastel ja noorukitel võib Imatinib Teva B.V.'d kasutada erinevates haiguse faasides (krooniline faas, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse täiskasvanutel ja lastel ka:

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

Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST)** ravis. GIST on mao ja soolte vähk. See tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.

- **Protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS)** ravis. PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Teva B.V. pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutatakse nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist

Imatinib Teva B.V.'d määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Ärge võtke Imatinib Teva B.V.'d:

- 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 Teva B.V.'d võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Teva B.V. võtmist.**

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

Sellel ajal, kui Imatinib Teva B.V.'d võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Teva B.V. kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemia raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Teva B.V. kasutamisest alla 2 aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Teva B.V.'d võtvatel lastel ja noorukitel võib kasvamine olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib pikkuskasvu korralistel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Teva B.V.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu parasetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Teva B.V. efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Teva B.V. toime kas nõrgeneda või tugevneda, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Teva B.V. kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Teva B.V. mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis hoiavad ära verehüüvete moodustumist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite ravimi kasutamise ajal tunda pearinglust või uimasust, teie nägemine võib hägustuda. Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega töötage mingite masinate või mehhanismidega kuni te tunnete end jälle hästi.

3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta

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

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

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

Kui palju Imatinib Teva B.V.'d võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Teva B.V. kapslit võtta.

- **Kui teil ravitakse KML:**
Tavaline algannus on 600 mg, mis saadakse 6 kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST'i:**
Algannus on 400 mg, mis saadakse 4 kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.

KML'i ja GIST'i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (8 kapslit), peate võtma 4 kapslit hommikul ja 4 kapslit õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL:**
Algannus on 600 mg, mis võetakse sisse 6 kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
Algannus on 400 mg, mis võetakse sisse 4 kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**

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

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

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

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Teva B.V. kapslit lapsele anda. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.'d võtta

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

Kui kaua Imatinib Teva B.V.'d võtta

Jätkake Imatinib Teva B.V. võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Teva B.V.'d 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.
- Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

- Kiire kehakaalu tõus. Imatinib Teva B.V. ravi ajal võib teie organismi koguneda vett (äge vedelikupeetus).

- Infektsiooni sümptomid nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või haavandid suus. Imatinib Teva B.V. võib vähendada valgete vererakkude arvu, mis võib põhjustada suuremat vastuvõtlikkust infektsioonidele.
- Ootamatu verejooks või verevalumid (mis tahes vigastuse puudumisel).

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

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvissüsteemi 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, veritsus 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).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, 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, kusihippe ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

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 ükskõik milline mainitust, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.

- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Imatinib Teva B.V. ravi ajal või pärast Imatinib Teva B.V. võtmise lõpetamist.
- Tursed, näiteks hüppeliigeste piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu tõus.

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

Sagedad (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10-st):

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

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

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Teva B.V. sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina).
- Üks Imatinib Teva B.V. kõvakapsel sisaldab 100 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad on mannitool, krospovidoon, magneesiumstearaat ja veevaba kolloidne ränidioksiid. Kapsli kesta koostisosad on: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172). Trükivärvi koostisosad on: šellak, must raudoksiid (E172) ja propüleenglükool.

Kuidas Imatinib Teva B.V. välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid on läbipaistmatud oranžid kapslid, mille kehal on must märgistus 7629 ja kaanel must märgistus TEVA. Kapsli sisu on valge kuni kergelt kollane granuleeritud pulber. Kapslite pikkus on ligikaudu 19 mm ja laius 7 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid on saadaval pakendi suurustes 60 või 120 kõvakapslit blistrites.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kõvakapslid on saadaval pakendi suurustes 20x1, 60x1, 120x1 või 180x1 kõvakapslit perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Ühendkuningriik

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Hispaania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poola

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvaatia

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 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 Teva B.V. 400 mg kõvakapslid

Imatiniib (*Imatinibum*)

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.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Imatinib Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist
3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Imatinib Teva B.V. ja milleks seda kasutatakse

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

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse:

- **Kroonilise müeloidse leukeemia (KML)** korral. Leukeemia on valgete vererakkude vähk. Valged vererakud aitavad organismil tavaliselt võidelda infektsioonidega. Krooniline müeloidne leukeemia on leukeemia vorm, mille puhul ebanormaalseteks muutunud valgete vererakkude (nimetatakse müeloidseteks rakkudeks) kasv väljub kontrolli alt.

Täiskasvanud patsientidel kasutatakse Imatinib Teva B.V.'d haiguse kõige kaugemale arenenud faasis (blastne kriis). Lastel ja noorukitel võib Imatinib Teva B.V.'d kasutada erinevates haiguse faasides (krooniline faas, aktseleratsioonifaas ja blastne kriis).

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse täiskasvanutel ja lastel ka:

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

Imatinib Teva B.V.'d 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. nende rakkude kasvu.
- **Gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST)** ravis. GIST on mao ja soolte vähk. See tekib nende elundite toetavate kudede rakkude kontrollimatu kasvu tagajärjel.

- **Protuberantse dermatofibrosarkoomi (PDFS)** ravis. PDFS on nahaaluskoe vähk, mille puhul mõnede rakkude kasv väljub kontrolli alt. Imatinib Teva B.V. pärsib nende rakkude kasvu.

Antud infolehe ülejäänud osas kasutatakse nendest haigustest rääkides lühendeid.

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

2. Mida on vaja teada enne Imatinib Teva B.V. võtmist

Imatinib Teva B.V.'d määrab teile ainult arst, kellel on verevähi või soliidtuumorite ravi kogemused.

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

Ärge võtke Imatinib Teva B.V.'d:

- 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 Teva B.V.'d võtmata.**

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. võib põhjustada B-hepatiidi taasaktiveerumist, mis võib mõnel juhul põhjustada surma. Enne ravi algust kontrollib arst patsiente hoolikalt selle infektsiooni nähtude suhtes.

Kui mõni neist kehtib teie kohta, **informeerige sellest arsti enne Imatinib Teva B.V. võtmist.**

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

Sellel ajal, kui Imatinib Teva B.V.'d võtate, kontrollib teie arst regulaarselt, kas ravim toimib. Imatinib Teva B.V. kasutamise ajal tehakse regulaarselt vereanalüüse ja teie kehakaalu kontrollitakse korrapäraselt.

Lapsed ja noorukid

Imatinib Teva B.V.'d kasutatakse ka kroonilise müeloidse leukeemia raviks lastel. Puudub kogemus Imatinib Teva B.V. kasutamisest alla 2 aastastel lastel. Kasutamise kogemused lastel Ph-positiivse ALL korral on piiratud ning MDS/MPD, PDFS, GIST ja HES/KEL korral väga piiratud.

Mõnedel Imatinib Teva B.V.'d võtvatel lastel ja noorukitel võib kasvamine olla normaalsest aeglasem. Arst jälgib pikkuskasvu korralistel visiitidel.

Muud ravimid ja Imatinib Teva B.V.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (nagu paratsetamool), sealhulgas ravimtaimi (nagu naistepuna). Mõned ravimid võivad samaaegsel kasutamisel mõjutada Imatinib Teva B.V. efektiivsust. Nende samaaegsel kasutamisel võib Imatinib Teva B.V. toime kas nõrgeneda või

tugevned, samuti suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust või muuta Imatinib Teva B.V. kasutamise vähem efektiivseks. Samuti võib Imatinib Teva B.V. mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate ravimeid, mis hoiavad ära verehüüvete moodustumist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite ravimi kasutamise ajal tunda pearinglust või uimasust, teie nägemine võib hägustuda. Kui see juhtub teiega, ärge juhtige autot ega töötage mingite masinate võimehhanismidega kuni te tunnete end jälle hästi.

3. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d võtta

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

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

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

Kui palju Imatinib Teva B.V.'d võtta

Kasutamine täiskasvanutel

Arst ütleb teile täpselt, mitu Imatinib Teva B.V. kapslit võtta.

- **Kui teil ravitakse KML:**
Tavaline algannus on 600 mg, mis saadakse ühe 400 mg kapsli pluss kahe 100 mg kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse GIST'i:**
Algannus on 400 mg, mis saadakse ühe 400 mg kapsli võtmisel **üks kord** ööpäevas.

KML'i ja GIST'i korral võib arst teile määrata suurema või väiksema annuse sõltuvalt sellest, milline on teie ravivastus. Kui teie ööpäevaseks annuseks on 800 mg (2 kapslit), peate võtma ühe kapsli hommikul ja teise kapsli õhtul.

- **Kui teil ravitakse Ph-positiivset ALL:**
Algannus on 600 mg, mis võetakse sisse ühe 400 mg kapslina pluss kahe 100 mg kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse MDS/MPD:**
Algannus on 400 mg, mis võetakse sisse ühe 400 mg kapslina **üks kord** ööpäevas.

- **Kui teil ravitakse HES/KEL'i:**
Algannus on 100 mg, mis võetakse ühe 100 mg kapslina **üks kord** ööpäevas. Sõltuvalt ravivastusest võib arst otsustada suurendada annust kuni 400 milligrammini, mis võetakse sisse ühe 400 mg kapslina **üks kord** ööpäevas.
- **Kui teil ravitakse PDFS'i:**
Annus on 800 mg ööpäevas (2 kapslit), mis võetakse sisse 1 kapslina hommikul ja 1 kapslina õhtul.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu Imatinib Teva B.V. kapslit lapsele anda. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.'d võtta

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

Kui kaua Imatinib Teva B.V.'d võtta

Jätkake Imatinib Teva B.V. võtmist iga päev nii kaua, kui arst on teile määranud.

Kui te võtate Imatinib Teva B.V.'d rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Imatinib Teva B.V.'d 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.
- Seejärel jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

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

- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm (südame häirete tunnused).
- Köha, hingamisraskus või valulik hingamine (kopsu häirete tunnused).
- Peapööritus, pearinglus või minestus (madala vererõhu tunnused).
- Iiveldus koos isutusega, tumedat värvi uriin, kollane nahk või silmavalged (maksahäirete tunnused).
- Lööve, nahapunetus koos villidega huultel, silmadel, nahal või suus, naha koorumine, palavik, nahapinnast kõrgemad punased või punakasvioletsed laigud, sügelemine, põletustunne, pustulaarne erupatsioon (nahaprobleemide tunnused).
- Tugev kõhuvalu, okses, väljaheites või uriinis esineb verd või väljaheide on must (seedetrakti häirete tunnused).
- Oluliselt vähenenud uriinieritus, janu (neeru häirete tunnused).
- Iiveldus koos kõhulahtisusega ja oksendamisega, kõhuvalu või palavik (seedetrakti häirete tunnused).
- Tugev peavalu, jäsemete või näo nõrkustunne või halvatus, kõnelemisraskused, äkiline teadvusekaotus (närvisüsteemi häirete nagu kolju/aju verejooksu või turse, tunnused).
- Kahvatu nahk, väsimustunne ja hingeldamine ning tumeda uriini esinemine (punaste vereliblede madala taseme tunnused).
- Valu silmades või nägemise halvenemine, veritsus 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).
- Sinikad.
- Kõhuvalu koos iiveldusega.
- Lihasspasmid koos palavikuga, punakaspruun uriin, lihasvalu või -nõrkus (lihaskahjustuste tunnused).
- Valu vaagnapiirkonnas, mõnikord koos iivelduse ja oksendamisega, koos ootamatu veritsusega tupest, 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, kusihahe ja kaltsiumisisaldus ja madal fosforisisaldus veres).

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 ükskõik milline mainitust, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

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

- Peavalu või väsimus.
- Halb enesetunne (iiveldus), oksendamine, kõhulahtisus või seedehäired.
- Lööve.
- Lihaskrambid või liiges-, lihas- või luuvalu Imatinib Teva B.V. ravi ajal või pärast Imatinib Teva B.V. võtmise lõpetamist.
- Tursed, näiteks hüppeliigeste piirkonnas või silmade ümber.
- Kehakaalu tõus.

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

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

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

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

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Imatinib Teva B.V.'d säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Imatinib Teva B.V. sisaldab

- Toimeaine on imatiniib (mesilaadina).
- Üks Imatinib Teva B.V. kõvakapsel sisaldab 400 mg imatiniibi (mesilaadina).
- Teised koostisosad onmannitool, krospovidoon, magneesiumstearaat ja veevaba kolloidne ränidioksiid. Kapsli kesta koostisosad on: želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172). Trükitvärvi koostisosad on: šellak, must raudoksiid (E172) ja propüleenglükool.

Kuidas Imatinib Teva B.V. välja näeb ja pakendi sisu

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid on läbipaistmatud oranžid kapslid, mille kehal on must märgistus 7630 ja kaanel must märgistus TEVA. Kapsli sisu on valge kuni kergelt kollane granuleeritud pulber. Kapslite pikkus on ligikaudu 23 mm ja laius 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid on saadaval pakendi suurustes suurustes 30 või 90 kõvakapslit blistrites.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kõvakapslid on saadaval pakendi suurustes 30x1 või 90x1 kõvakapslit perforatsioonil üheannuselises blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungari

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Ühendkuningriik

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Hispaania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poola

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Horvaatia

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 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabe allikad**

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